



Eur päisch s Patentamt
Eur p an Patent Offic
Offic europé n des brevets



⑪ Numéro de publication : **0 661 258 A1**

⑫

DEMANDE DE BREVET EUROPEEN

⑳ Numéro de dépôt : **94402552.7**

㉔ Date de dépôt : **10.11.94**

㉕ Int. Cl.⁶ : **C07C 65/19, C07C 65/38,
C07C 65/40, C07C 313/04,
C07C 317/22, C07C 235/46,
C07C 65/28, C07C 69/88,
C07C 69/78, C07C 69/90,
C07C 69/92, C07D 335/06,
C07D 333/38, C07D 207/40**

㉓ Priorité : **15.12.93 FR 9315067**

㉔ Date de publication de la demande :
05.07.95 Bulletin 95/27

㉕ Etats contractants désignés :
**AT BE CH DE DK ES FR GB GR IE IT LI LU MC
NL PT SE**

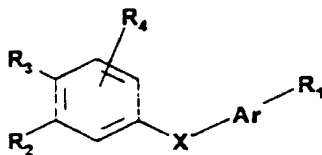
㉖ Demandeur : **CENTRE INTERNATIONAL DE
RECHERCHES DERMATOLOGIQUES
GALDERMA, (CIRD GALDERMA)
635, Route Des Lucioles,
Sophia Antipolis
F-06560 Valbonne (FR)**

㉗ Inventeur : **Bernardon, Jean-Michel
231 Chemin Plan Bergler
F-06650 Le Rouret (FR)**

㉘ Mandataire : **Tezier Herman, Béatrice
L'OREAL,
Département Propriété Industrielle,
90, rue du Gal Roguet
F-92583 Clichy Cédex (FR)**

㉙ Nouveaux composés propynyl bi-aromatiques, compositions pharmaceutiques et cosmétiques les contenant et utilisations.

㉚ L'invention concerne de nouveaux composés bi-aromatiques présentant un motif propynyl de formule générale (I) :



(I)

ainsi que l'utilisation de ces derniers dans des compositions pharmaceutiques destinées à un usage en médecine humaine ou vétérinaire (affections dermatologiques, rhumatismales, respiratoires, cardiovasculaires et ophtalmologiques notamment), ou bien encore dans des compositions cosmétiques.

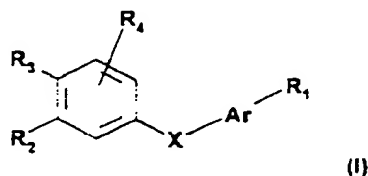
EP 0 661 258 A1

L'invention concerne, à titre de produits industriels nouveaux et utiles, des composés bi-aromatiques présentant un motif propynyl. Elle concerne également l'utilisation de ces nouveaux composés dans des compositions pharmaceutiques destinées à un usage en médecine humaine ou vétérinaire, ou bien encore dans des compositions cosmétiques.

Les composés selon l'invention ont une activité marquée dans les domaines de la différenciation et de la prolifération cellulaire et trouvent des applications plus particulièrement dans le traitement topique et systémique des affections dermatologiques liées à un désordre de la kératinisation, des affections dermatologiques (ou autres) à composante inflammatoire et/ou immunoallergique, et des proliférations dermiques ou épidermiques qu'elles soient bénignes ou malignes. Ces composés peuvent en outre être utilisés dans le traitement des maladies de dégénérescence du tissu conjonctif, pour lutter contre le vieillissement de la peau, qu'il soit photoinduit ou chronologique, et traiter les troubles de la cicatrisation. Ils trouvent par ailleurs une application dans le domaine ophtalmologique, notamment dans le traitement des cornéopathies.

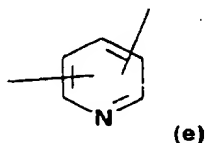
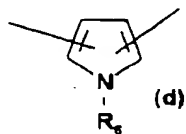
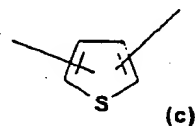
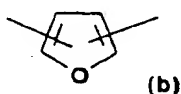
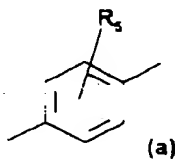
On peut également utiliser les composés selon l'invention dans des compositions cosmétiques pour l'hygiène corporelle et capillaire.

Les composés selon l'invention peuvent être représentés par la formule générale (I) suivante :



dans laquelle :

* Ar représente un radical choisi parmi les radicaux de formules (a)-(e) suivantes



R5 et R6 ayant la signification donnée ci-après,

* R1 représente :

- (i) un atome d'hydrogène
- (ii) un radical -CH3
- (iii) un radical -CH2-O-R6
- (iv) un radical -O-R6
- (v) un radical -CO-R7,
- (vi) un radical -S(O)tR9

R6, R7, R8 et t ayant la signification donnée ci-après,

* X représente un radical de formule :



R_{10} et R_{11} ayant la signification donnée ci-après,

- * R_2 et R_3 représentent un atome d'hydrogène, un radical alkyle linéaire ou ramifié ayant de 1 à 20 atomes de carbone, un radical $-OR_6$ ou un radical $-SR_6$, R_6 ayant la signification donnée ci-après, étant entendu que R_2 et R_3 , pris ensemble, peuvent former avec le cycle aromatique adjacent un cycle à 5 ou 6 chaînons éventuellement substitué par des groupes méthyle et/ou éventuellement interrompu par un atome d'oxygène ou de soufre,
 - * R_4 représente un atome d'hydrogène, un atome d'halogène, un radical alkyle inférieur ou un radical $-OR_6$, R_6 ayant la signification donnée ci-après,
- étant entendu que dans tout ce qui précède :
- R_5 a la même signification que R_4 ,
 - R_6 représente un atome d'hydrogène, un radical alkyle inférieur ou un radical $-CO-R_9$, R_9 ayant la signification donnée ci-après,
 - R_7 représente :
 - (a) un atome d'hydrogène
 - (b) un radical alkyle inférieur
 - (c) un radical de formule :



R' et R'' ayant la signification donnée ci-après,

- (d) un radical $-OR_6$, R_6 ayant la signification donnée ci-après,
- R_8 représente un atome d'hydrogène, un radical alkyle linéaire ou ramifié ayant de 1 à 20 atomes de carbone, un radical alkényle, un radical mono ou polyhydroxyalkyle, un radical aryle ou aralkyle éventuellement substitué ou un reste de sucre ou un reste d'acide aminé ou de peptide,
- R_9 représente un radical alkyle inférieur,
- R_{10} représente un atome d'hydrogène, un radical alkyle inférieur ou un radical $-OR_6$,
- R_{11} représente un radical $-OR_6$,
- R' et R'' représentent un atome d'hydrogène, un radical alkyle inférieur, un radical mono ou polyhydroxyalkyle, un radical aryle éventuellement substitué ou un reste d'acide aminé ou de peptide ou de sucre ou encore, pris ensemble, forment un hétérocycle,
- t est un nombre entier égal à 0, 1 ou 2,
- les radicaux R_{10} et R_{11} ci-dessus, pris ensemble, peuvent former un radical oxo unique de formule $=O$.

L'invention vise également les sels des composés de formule (I) ci-dessus dans le cas où R_1 représente une fonction acide carboxylique, ainsi que les isomères optiques et géométriques desdits composés. Lorsque les composés selon l'invention se présentent sous forme de sels, il s'agit de préférence de sels d'un métal alcalin ou alcalino-terreux, ou encore de zinc ou d'une amine organique.

Selon la présente invention, on entend par radical alkyle inférieur un radical ayant de 1 à 6 atomes de carbone, de préférence les radicaux méthyle, éthyle, isopropyle, butyle, tertibutyle, et hexyle.

Par radical alkyle linéaire ou ramifié ayant de 1 à 20 atomes de carbone, on entend notamment les radicaux méthyle, éthyle, propyle, 2-éthyl-hexyle, octyle, dodécyle, hexadécyle et octadécyl.

Par radical monohydroxyalkyle, on entend un radical ayant de préférence 2 ou 3 atomes de carbone, notamment un radical 2-hydroxyéthyle, 2-hydroxypropyle ou 3-hydroxypropyle.

Par radical polyhydroxyalkyle, on entend un radical contenant de préférence de 3 à 6 atomes de carbone et de 2 à 5 groupes hydroxyles tels que les radicaux 2,3-dihydroxypropyle, 2,3,4-trihydroxybutyle, 2,3,4,5-tetrahydroxypentyle ou le reste du pentaérythritol.

Par radical aryle, on entend de préférence un radical phényle éventuellement substitué par au moins un atome d'halogène, un hydroxyle ou une fonction nitro.

Par radical aralkyle, on entend de préférence le radical benzyle ou phénéthyle éventuellement substitué

par au moins un atome d'halogène, un hydroxyle ou une fonction nitro.

Par radical alkényle, on entend un radical contenant de préférence de 1 à 5 atomes de carbone et présentant une ou plusieurs insaturations éthyléniques, tel que plus particulièrement le radical allyle.

Par reste de sucre, on entend un reste dérivant notamment de glucose, de galactose ou de mannose, ou bien encore de l'acide glucuronique.

Par reste d'acide aminé, on entend notamment un reste dérivant de la lysine, de la glycine ou de l'acide aspartique, et par reste de peptide on entend plus particulièrement un reste de dipeptide ou de tripeptide résultant de la combinaison d'acides aminés.

Par hétérocycle enfin, on entend de préférence un radical pipéridino, morpholino, pyrrolidino ou pipérazino, éventuellement substitué en position 4 par un radical alkyle en C₁-C₆ ou mono ou polyhydroxyalkyle tels que définis ci-dessus.

Lorsque R₄ et R₅ représente un atome d'halogène, celui-ci est de préférence un atome de fluor, de chlore et de brome.

Parmi les composés de formule (I) ci-dessus rentrant dans le cadre de la présente invention, on peut notamment citer les suivants :

- 4-[3-oxo-3-(5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtyl)-1-propynyl]benzoate de méthyle
- 4-[3-hydroxy-3-(5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtyl)-1-propynyl]benzoate de méthyle
- Acide 4-[3-hydroxy-3-(5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtyl)-1-propynyl]benzoïque
- Acide 4-[3-oxo-3-(5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtyl)-1-propynyl]benzoïque
- Acide 2-hydroxy-4-[3-oxo-3-(5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtyl)-1-propynyl]benzoïque
- 2-hydroxy-4-[3-hydroxy-3-(5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtyl)-1-propynyl]benzoate de méthyle
- Acide 2-hydroxy-4-[3-hydroxy-3-(5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtyl)-1-propynyl]benzoïque
- Acide 2-hydroxy-4-[3-oxo-3-(3-tert-butyl-4-méthoxyphényl)-1-propynyl]benzoïque
- Acide 4-[1-oxo-3-(5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtyl)-2-propynyl]benzoïque
- Acide 4-[1-hydroxy-3-(5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtyl)-2-propynyl]benzoïque
- 2-hydroxy-4-[3-hydroxy-3-(4,4-diméthylthiochroman-6-yl)-1-propynyl]benzoate de méthyle
- Acide 2-hydroxy-4-[3-oxo-3-(4,4-diméthylthiochroman-6-yl)-1-propynyl]benzoïque
- Acide 4-[3-hydroxy-3-(3-tert-butyl-4-méthoxyphényl)-1-propynyl]benzoïque
- N-méthyl-4-[3-hydroxy-3-(5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtyl)-1-propynyl]-2-pyrrole carboxylate de méthyle
- Acide N-méthyl-4-[3-hydroxy-3-(5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtyl)-1-propynyl]-2-pyrrole carboxylique
- 4-[3-hydroxy-3-(5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtyl)-1-propynyl]-2-pyrrole carboxylate de méthyle
- 2-hydroxy-4-[3-hydroxy-3-(4,4-diméthylthiochroman-7-yl)-1-propynyl]benzoate de méthyle
- Acide 4-[1-hydroxy-3-(4,4-diméthylthiochroman-6-yl)-2-propynyl]benzoïque
- Acide 2-hydroxy-4-[3-hydroxy-3-(4,4-diméthylthiochroman-6-yl)-1-propynyl]benzoïque
- Acide 2-hydroxy-4-[3-hydroxy-3-(4,4-diméthylthiochroman-7-yl)-1-propynyl]benzoïque
- Isomère (+) du 4-[3-hydroxy-3-(5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtyl)-1-propynyl]benzoate de méthyle
- Isomère (-) de l'acide 4-(3-hydroxy-3-(5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtyl)-1-propynyl]benzoïque
- Isomère (+) du 2-hydroxy-4-[3-hydroxy-3-(5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtyl)-1-propynyl]benzoate de méthyle
- Isomère (-) de l'acide 2-hydroxy-4-[3-hydroxy-3-(5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtyl)-1-propynyl]benzoïque
- Isomère (-) du 4-[3-hydroxy-3-(5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtyl)-1-propynyl]benzoate de méthyle
- Isomère (-) du 2-hydroxy-4-[3-hydroxy-3-(5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtyl)-1-propynyl]benzoate de méthyle
- Isomère (+) de l'acide 4-[3-hydroxy-3-(5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtyl)-1-propynyl]benzoïque
- Isomère (+) de l'acide 2-hydroxy-4-[3-hydroxy-3-(5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtyl)-1-propynyl]benzoïque
- 2-hydroxy-4-[3-hydroxy-3-méthyl-3-(5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtyl)-1-propynyl]benzoate de méthyle

- Acide 2-hydroxy-4-[3-hydroxy-3-méthyl-3-(5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtyl)-1-propynyl]benzoïque
- Acide 2-méthoxy-4-[3-hydroxy-3-(5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtyl)-1-propynyl]benzoïque
- 5 - 4-[3-hydroxy-3-(5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtyl)-1-propynyl]benzaldéhyde
- Acétate de 4-[3-hydroxy-3-(5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtyl)-1-propynyl]benzyle
- 4-[3-hydroxy-3-(5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtyl)-1-propynyl]benzeneméthanol
- 4-[3-hydroxy-3-(5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtyl)-1-propynyl]toluène
- Acétate de 4-[3-hydroxy-3-(5,6,7,8-tétrahydro-3,5,5,8,8-pentaméthyl-2-naphtyl)-1-propynyl]phényle
- 10 - 4-[3-hydroxy-3-(5,6,7,8-tétrahydro-3,5,5,8,8-pentaméthyl-2-naphtyl)-1-propynyl]phénol
- 4-[3-hydroxy-3-(5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtyl)-1-propynyl]phénylsulfinylméthane
- 4-[3-hydroxy-3-(5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtyl)-1-propynyl]phénylsulfonylméthane
- N-éthyl-4-[3-hydroxy-3-(5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtyl)-1-propynyl]benzamide
- N,N'-diéthyl-4-[3-hydroxy-3-(5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtyl)-1-propynyl]benzamide
- 15 - Morpholide de l'acide 4-[3-hydroxy-3-(5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtyl)-1-propynyl]benzoïque
- 5-[3-hydroxy-3-(5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtyl)-1-propynyl]2-thiophénecarboxylate de méthyle
- 2-hydroxy-4-[3-hydroxy-3-(5,6,7,8-tétrahydro-3,5,5,8,8-pentaméthyl-2-naphtyl)-1-propynyl]benzoate de méthyle
- 20 - Acide 2-hydroxy-4-[3-hydroxy-3-(5,6,7,8-tétrahydro-3,5,5,8,8-pentaméthyl-2-naphtyl)-1-propynyl]benzoïque
- 2-hydroxy-4-[3-hydroxy-3-(3-méthoxy-5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtyl)-1-propynyl]benzoate de méthyle
- 25 - Acide 2-hydroxy-4-[3-hydroxy-3-(3-méthoxy-5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtyl)-1-propynyl]benzoïque
- Acide 4-[3-hydroxy-3-(4,4-diméthylthiochroman-6-yl)-1-propynyl]benzoïque
- Acide 4-[3-hydroxy-3-(4,4-diméthylthiochroman-7-yl)-1-propynyl]benzoïque
- 3-méthyl-4-[3-hydroxy-3-(5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtyl)-1-propynyl]benzoate de méthyle
- 30 - Acide 3-méthyl-4-[3-hydroxy-3-(5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtyl)-1-propynyl]benzoïque
- Acide 2-chloro-4-[3-hydroxy-3-(5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtyl)-1-propynyl]benzoïque
- Acide 2-acétoxy-4-[3-acétoxy-3-(5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtyl)-1-propynyl]benzoïque
- 4-[3-hydroxy-3-(3-tert-butyl-4-propyloxyphényl)-1-propynyl]benzoate de méthyle
- 35 - 4-[3-hydroxy-3-(3-tert-butyl-4-hétyloxyphényl)-1-propynyl]benzoate de méthyle

Selon la présente invention, les composés de formule (I) plus particulièrement préférés sont ceux pour lesquels R_5 représente -OH, R_7 représente un radical OR_8 , et R_{11} représente un radical - OR_8 , R_8 et R_{11} ayant la signification donnée ci-avant.

La présente invention a également pour objet les procédés de préparation des composés de formule (I) ci-dessus selon les schémas réactionnels donnés aux Figures 1, 2 et 3.

Les dérivés de formule (Ia) peuvent être préparés par une suite de réactions comprenant l'action d'un chlorure de benzoyle de formule (1) avec un dérivé acétylénique de formule (2) en présence d'un acide de Lewis (par exemple $AlCl_3$) dans un solvant chloré, tel le dichlorométhane. La cétone (3) ainsi obtenue est réduite en alcool (4) par action d'un hydrure alcalin, tel le borohydrure de sodium, dans un solvant alcoolique (par exemple le méthanol). Puis saponification de la fonction ester en présence d'une base, telle l'hydroxyde de sodium ou de lithium dans un solvant alcoolique ou dans le THF.

Les dérivés de formule (Ib) sont obtenus par oxydation du dérivé (Ia) en présence de pyridinium dichromate ou d'oxyde de manganèse dans un solvant organique tel le dichlorométhane.

Les dérivés de formule (Ic) peuvent être obtenus par couplage d'un dérivé halogéné (4), de préférence iodé ou bromé, avec un dérivé α -hydroxy acétylénique (3) en présence d'un catalyseur au Palladium [par exemple le chlorure de Bis-(triphénylphosphine)-palladium(II)] dans un solvant, tel la triéthylamine. Le dérivé α -hydroxy acétylénique (3) est obtenu par action d'un chlorure de benzoyle de formule (1) avec le triméthylsilylacétylène en présence d'un acide de Lewis (par exemple $AlCl_3$) dans un solvant chloré, puis réduction de la cétone obtenu (2) avec un hydrure alcalin (par exemple le borohydrure de sodium) dans un solvant alcoolique.

Les dérivés de formule (Ic) peuvent être aussi obtenus lorsque R_1 est différent de - $COOR_8$ par action d'un phényl acétylénure de lithium de formule (6) avec un dérivé benzaldéhyde de formule (5) dans un solvant organique, tel l'éther éthylique ou le THF.

Les dérivés de formule (Id) peuvent être préparés par action d'un acétylénure de boron (3) (préparé in situ

à partir d phényl acétylénur de lithuim et d trifluorure de bor à -78°C dans le THF) avec un benzamid tertiair d formul (4) dans un solvant organique, tel le THF. Par réduction du composé précédent avec un hydrure alcalin on obtient les composés de formul (Ie).

5 Lorsq R₁ repré nt un radical -COOH et R₁₀, R₁₁ pris ensembl forment un radical oxo, les composés sont préférentiell ment préparés en protégeant R₁ sous forme d ster méthylique, éthyliq ou allyliq, le pas sage à la forme libre étant effectué en présence d'hydroxyde de lithium dans le THF.

La présente invention a également pour objet à titre de médicament les composés de formule (I) telle que définie ci-dessus.

10 Ces composés présentent une activité dans le test de différenciation des cellules (F9) de tératocarcinome embryonnaire de souris (Cancer Research 43, p. 5268, 1983) et/ou dans le test d'inhibition de l'ornithine dé carboxylase après induction par le TPA chez la souris (Cancer Research 38, p. 793-801, 1978). Ces tests mon trent les activités des composés respectivement dans les domaines de la différenciation et de la prolifération cellulaire.

15 Les composés selon l'invention conviennent particulièrement bien dans les domaines de traitement sui vants :

- 1) pour traiter les affections dermatologiques liées à un désordre de la kératinisation portant sur la diffé renciation et sur la prolifération notamment pour traiter les acnées vulgaires, comédoniennes, polymor phes, rosacées, les acnées nodulokystiques, conglobata, les acnées séniles, les acnées secondaires tel les que l'acnée solaire, médicamenteuse ou professionnelle,
- 20 2) pour traiter d'autres types de troubles de la kératinisation, notamment les ichtyoses, les états ichtyo siformes, la maladie de Darrier, les kératodermies palmoplantaires, les leucoplasies et les états leucopla siformes, le lichen cutané ou muqueux (buccal),
- 3) pour traiter d'autres affections dermatologiques liées à un trouble de la kératinisation avec une compo sante inflammatoire et/ou immuno-allergique et notamment toutes les formes de psoriasis qu'il soit cutané, muqueux ou unguéal, et même le rhumatisme psoriatique, ou encore l'atopie cutanée, telle que l'eczéma ou l'atopie respiratoire ou encore l'hypertrophie gingivale ; les composés peuvent également être utilisés dans certaines affections inflammatoires ne présentant pas de trouble de la kératinisation,
- 25 4) pour traiter toutes les proliférations dermiques ou épidermiques qu'elles soient bénignes ou malignes, qu'elles soient ou non d'origine virale telles que verrues vulgaires, les verrues planes et l'épidermodys plasie verruciforme, les papillomatoses orales ou florides et les proliférations pouvant être induites par les ultra-violets notamment dans le cas des épithélioma baso et spinocellulaires,
- 30 5) pour traiter d'autres désordres dermatologiques tels que les dermatoses bulleuses et les maladies du collagène,
- 6) pour traiter certains troubles ophtalmologiques, notamment les cornéopathies,
- 35 7) pour réparer ou lutter contre le vieillissement de la peau, qu'il soit photo-induit ou chronologique ou pour réduire les pigmentations et les kératoses actiniques, ou toutes pathologies associées au vieillissement chronologique ou actinique,
- 8) pour prévenir ou guérir les stigmates de l'atrophie épidermique et/ou dermique Induite par les corticos téroïdes locaux ou systémiques, ou toute autre forme d'atrophie cutanée,
- 40 9) pour prévenir ou traiter les troubles de la cicatrisation ou pour prévenir ou pour réparer les vergetures,
- 10) pour lutter contre les troubles de la fonction sébacée tels que l'hyperséborrhée de l'acnée ou la sé borrhée simple,
- 11) dans le traitement ou la prévention des états cancéreux ou précancéreux,
- 12) dans le traitement d'affections inflammatoires telles que l'arthrite,
- 45 13) dans le traitement de toute affection d'origine virale au niveau cutané ou général,
- 14) dans la prévention ou le traitement de l'alopécie,
- 15) dans le traitement d'affections dermatologiques ou générales à composante immunologique,
- 16) dans le traitement d'affections du système cardiovasculaire telles que l'artériosclérose.

50 Dans les domaines thérapeutiques mentionnés ci-dessus, les composés selon l'invention peuvent être avantageusement employés en combinaison avec d'autres composés à activité de type rétinolide, avec les vi tamines D ou leurs dérivés, avec des corticostéroïdes, avec des anti-radicaux libres, des α -hydroxy ou α -céto acides ou leurs dérivés, ou bien encore avec des bloqueurs de canaux ioniques. Par vitamines D ou leurs dé rivés, on entend par exemple les dérivés de la vitamine D₂ ou D₃ et en particulier la 1,25-dihydroxyvitamine D₃. Par anti-radicaux libres, on entend par exemple l' α -tocophérol, la Super Oxyde Dismutate, l'Ubiquinol ou certains chélatants de métaux. Par α -hydroxy ou α -céto acides ou leurs dérivés, on entend par exemple les

55 acides lactique, malique, citrique, glycolique, mandélique, tartrique, glycérique ou ascorbique ou leurs sels, amides ou sters. Enfin, par bloqueurs de canaux ioniques, on entend par exemple le Minoxidil (2,4-diamino-6-pipéridino-pyrimidine-3-oxyde) et ses dérivés.

La présente invention a également pour objet des compositions médicamenteuses contenant au moins un composé de formule (I) telle que définie ci-dessus, l'un de ses isomères optiques ou géométriques ou un de ses sels.

La présente invention a donc ainsi pour objet une nouvelle composition médicamenteuse destinée notamment au traitement des affections susmentionnées, et qui est caractérisée par le fait qu'elle comprend, dans un support pharmaceutiquement acceptable et compatible avec le mode d'administration retenu pour cette dernière, au moins un composé de formule (I), l'un de ses isomères optiques ou géométriques ou un de ses sels.

L'administration des composés selon l'invention peut être effectuée par voie entérale, parentérale, topique ou oculaire.

Par voie entérale, les médicaments peuvent se présenter sous forme de comprimés, de gélules, de dragées, de sirops, de suspensions, de solutions, de poudres, de granulés, d'émulsions, de microsphères ou de nanosphères ou de vésicules lipidiques ou polymériques permettant une libération contrôlée. Par voie parentérale, les compositions peuvent se présenter sous forme de solutions ou de suspensions pour perfusion ou pour injection.

Les composés selon l'invention sont généralement administrés à une dose journalière d'environ 0,01 mg/kg à 100 mg/kg en poids corporel, et ceci à raison de 1 à 3 prises.

Par voie topique, les compositions pharmaceutiques à base de composés selon l'invention sont plus particulièrement destinées au traitement de la peau et des muqueuses et peuvent alors se présenter sous forme d'onguents, de crèmes, de laits, de pommades, de poudres, de tampons imbibés, de solutions, de gels, de sprays, de lotions ou de suspensions. Elles peuvent également se présenter sous forme de microsphères ou nanosphères ou vésicules lipidiques ou polymériques ou de patches polymériques et d'hydrogels permettant une libération contrôlée. Ces compositions par voie topique peuvent par ailleurs se présenter soit sous forme anhydre, soit sous une forme aqueuse, selon l'indication clinique.

Par voie oculaire, ce sont principalement des collyres.

Ces compositions à usage topique ou oculaire contiennent au moins un composé de formule (I) telle que définie ci-dessus, ou l'un de ses isomères optiques ou géométriques ou encore l'un de ses sels, à une concentration de préférence comprise entre 0.001% et 5% en poids par rapport au poids total de la composition.

Les composés de formule (I) selon l'invention trouvent également une application dans le domaine cosmétique, en particulier dans l'hygiène corporelle et capillaire et notamment pour le traitement des peaux à tendance acnéique, pour la repousse des cheveux, l'anti-chute, pour lutter contre l'aspect gras de la peau ou des cheveux, dans la protection contre les aspects néfastes du soleil ou dans le traitement des peaux physiologiquement sèches, pour prévenir et/ou pour lutter contre le vieillissement photo-induit ou chronologique.

Dans le domaine cosmétique, les composés selon l'invention peuvent par ailleurs être avantageusement employés en combinaison avec d'autres composés à activité de type rétinol, avec les vitamines D ou leurs dérivés, avec des corticostéroïdes, avec des anti-radicaux libres, des α -hydroxy ou α -céto acides ou leurs dérivés, ou bien encore avec des bloqueurs de canaux ioniques, tous ces différents produits étant tels que définis ci-avant.

La présente invention vise donc également une composition cosmétique qui est caractérisée par le fait qu'elle comprend, dans un support cosmétiquement acceptable et convenant à une application topique, au moins un composé de formule (I) telle que définie ci-dessus ou l'un de ses isomères optiques ou géométriques ou l'un de ses sels, cette composition cosmétique pouvant notamment se présenter sous la forme d'une crème, d'un lait, d'une lotion, d'un gel, de microsphères ou nanosphères ou vésicules lipidiques ou polymériques, d'un savon ou d'un shampoing.

La concentration en composé de formule (I) dans les compositions cosmétiques selon l'invention est avantageusement comprise entre 0.001% et 3% en poids par rapport à l'ensemble de la composition.

Les compositions médicamenteuses et cosmétiques selon l'invention peuvent en outre contenir des additifs inertes ou même pharmacodynamiquement ou cosmétiquement actifs ou des combinaisons de ces additifs, et notamment : des agents mouillants; des agents dépigmentants tels que l'hydroquinone, l'acide azélaïque, l'acide caféïque ou l'acide kojique; des émoullissants; des agents hydratants comme le glycérol, le PEG 400, la thiamorpholinone, et ses dérivés ou bien encore l'urée; des agents antiséborrhéiques ou antiacnéiques, tels que la S-carboxyméthylcystéine, la S-benzyl-cystéamine, leurs sels ou leurs dérivés, ou le peroxyde de benzoyle; des antibiotiques comme l'érythromycine et ses esters, la néomycine, la clindamycine et ses esters, les tétracyclines; des agents antifongiques tels que le kétoconazole ou les polyméthylène-4,5 isothiazolidones-3, des agents favorisant la repousse des cheveux, comme le Minoxidil (2,4-diamino-6-pipéridino-pyrimidine-3-oxyde) et ses dérivés, le Diazoxide (7-chloro 3-méthyl 1,2,4-benzothiadiazine 1,1-dioxyde) et le Phénytoïne (5,4-diphénylimidazolidine 2,4-dione); des agents anti-inflammatoires non stéroïdiens; des caroténoïdes et, notamment, le β -carotène; des agents anti-psoriatiques tels que l'anthralin et ses dérivés; et enfin les

acides eicos-5,8,11,14-tétraénoïque et icos-5,8,11-triénoïque, leurs esters et amides.

Les compositions selon l'invention peuvent également contenir des agents d'amélioration de la saveur, des agents conservateurs tels que les esters de l'acide parahydroxybenzoïque, les agents stabilisants, des agents régulateurs d'humidité, des agents régulateurs de pH, des agents modificateurs de pression osmotique, des agents émulsionnants, des filtres UV-A et UV-B, des antioxydants, tels que l' α -tocophérol, le butylhydroxyanisole ou le butylhydroxytoluène.

On va maintenant donner à titre d'illustration et sans aucun caractère limitatif, plusieurs exemples d'obtention de composés actifs de formule (I) selon l'invention, ainsi que diverses formulations concrètes à base de tels composés.

EXEMPLE 1

4-[3-oxo-3-(5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtyl)-1-propynyl]benzoate de méthyle.

(a) 4-triméthylsilyléthynylbenzoate de méthyle.

Dans un tricol et sous courant d'azote, on introduit 21,5 g (0,1 mole) de 4-bromobenzoate de méthyle, 300 ml de triéthylamine et un mélange de 200 mg d'acétate de palladium et de 400 mg de triphénylphosphine. On ajoute ensuite 20 g (0,204 mole) de triméthylsilylacétylène, chauffe progressivement à 90°C durant 1 heure et laisse à cette température pendant 5 heures. On refroidit le milieu réactionnel, filtre le sel et évapore. On reprend le résidu avec 200 ml d'acide chlorhydrique (5%) et 400 ml d'éther éthylique. On décante la phase étherée, lave à l'eau, sèche sur sulfate de magnésium, évapore. Le résidu obtenu est purifié par chromatographie sur colonne de silice, élué avec du dichlorométhane. Après évaporation des solvants, on recueille 23 g (100%) du dérivé attendu sous forme d'une huile incolore.

(b) 4-[3-oxo-3-(5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtyl)-1-propynyl]benzoate de méthyle.

Dans un ballon, on introduit 8,4 g (36 mmoles) de chlorure de 5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtyle 6,9 g (29,7 mmoles) du dérivé précédent et 100 ml de dichlorométhane. On ajoute à 0°C par petites quantités 16,8 g (125 mmoles) d' $AlCl_3$ et agite à température ambiante pendant 8 heures. On verse le milieu réactionnel dans la glace, extrait avec du dichlorométhane, décante la phase organique, sèche sur sulfate de magnésium, évapore. Le résidu obtenu est purifié par chromatographie sur colonne de silice élué avec un mélange de dichlorométhane et d'hexane (50-50). On recueille 6,8 g (61%) de produit attendu, de point de fusion 113-4°C.

EXEMPLE 2

4-[3-hydroxy-3-(5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtyl)-1-propynyl]benzoate de méthyle.

Dans un ballon, on introduit 4,7 g (125 mmoles) du produit obtenu à l'exemple 1(b) et 100 ml de méthanol. Tout en refroidissant à 0°C, on ajoute successivement 5,7 g (150 mmoles) de $CeCl_3 \cdot 7H_2O$ et 530 mg (125 mmoles) de borohydrure de sodium et agite à température ambiante pendant 4 heures. On verse le milieu réactionnel dans un mélange eau-éther éthylique, décante la phase organique, lave à l'eau, sèche sur sulfate de magnésium, évapore. Le résidu obtenu est trituré dans 100 ml d'hexane, filtré et séché. On recueille 4 g (85%) du produit attendu de point de fusion 142-3°C.

EXEMPLE 3

Acide 4-[3-hydroxy-3-(5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtyl)-1-propynyl]benzoïque.

Dans un ballon, on introduit 3,5 g (93 mmoles) de 4-[3-hydroxy-3-(5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtyl)-1-propynyl]benzoate de méthyle, 200 ml de méthanol et 20 ml d'une solution de soude méthanolique (2N). On agite à température ambiante pendant 8 heures, évapore le milieu réactionnel, reprend le résidu par l'eau, acidifie avec de l'acide chlorhydrique. On extrait avec de l'éther éthylique, décante la phase organique, sèche sur sulfate de magnésium et évapore. Le résidu obtenu est recristallisé dans un mélange cyclohexane-éther isopropylique, on recueille 1,7 g (50%) de l'acide attendu de point de fusion 134-5°C.

EXEMPLE 4

Acide 4-[3-oxo-3-(5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtyl)-1-propynyl]benzoïque.

On introduit 500 mg (1,38 mmoles) d'acide 4-[3-hydroxy-3-(5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtyl)-1-propynyl]benzoïque, 50 ml de dichlorométhane et 2,4 g (27,6 mmoles) d'oxyde de manganèse dans un ballon que l'on place dans un bain à ultra-son pendant 4 heures. On filtre le milieu réactionnel, évapore le filtrat et purifie le résidu par simple filtration sur silice dans l'éther éthylique. On recueille 90 mg (18%) du

produit attendu de point de fusion 208-209°C.

EXEMPLE 5

- 5 Acide 2-hydroxy-4-[3-oxo-3-(5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtyl)-1-propynyl]benzoïque.
- (a) 2-hydroxy-4-triméthylsilyléthynylbenzoate de méthyle
De manière analogue à l'exemple 1(a) par réaction de 34 g (122 mmoles) de 2-hydroxy-4-iodobenzoate de méthyle avec 34 ml (244 mmoles) de triméthylsilylacétylène, on obtient 25,9 g (85%) de produit attendu sous forme d'une huile marron.
- 10 (b) 2-hydroxy-4-[3-oxo-3-(5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtyl)-1-propynyl]benzoate de méthyle.
De manière analogue à l'exemple 1(b), par réaction de 2,4 g ((0,01 mole) de chlorure de 5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtyle avec 2,5 g (0,01 mole) de 2-hydroxy-4-triméthylsilyléthynylbenzoate de méthyle, on obtient 2,9 g (74%) de l'ester attendu de point de fusion 189-9°C.
- 15 (c) Acide 2-hydroxy-4-[3-oxo-3-(5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtyl)-1-propynyl]benzoïque.
Dans un ballon, on introduit 1,5 g (3,8 mmoles) de l'ester précédent, 100 ml de THF et 485 mg (11,4 mmoles) d'hydroxyde de lithium monohydrate. On chauffe à reflux pendant 8 heures, évapore à sec, reprend par l'eau, acidifie avec de l'acide chlorhydrique. On extrait avec de l'éther éthylique, décante la phase organique, sèche sur sulfate de magnésium, évapore. On recristallise le résidu obtenu dans un mélange
- 20 de cyclohexane et d'éther isopropylique, filtre et sèche. On recueille 700 mg (48%) d'acide attendu de point de fusion 183-4°C.

EXEMPLE 6

- 25 2-hydroxy-4-[3-hydroxy-3-(5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtyl)-1-propynyl]benzoate de méthyle.
Dans un ballon, on introduit 2,9 g (7,4 mmoles) de 2-hydroxy-4-[3-oxo-3-(5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtyl)-1-propynyl]benzoate de méthyle, 100 ml d'un mélange méthanol-THF (50-50) et ajoute par petites quantités 140 mg (3,7 mmoles) de borohydrure de sodium. On agite à température ambiante pendant
- 30 2 heures, verse le milieu réactionnel dans l'eau, extrait avec de l'éther éthylique, décante la phase organique, sèche sur sulfate de magnésium et évapore. Le résidu obtenu est purifié par chromatographie sur colonne de silice élué avec un mélange de dichlorométhane et d'hexane (50-50) On recueille après évaporation des solvants 1,6 g (55%) de produit attendu de point de fusion 92-3°C..

EXEMPLE 7

- Acide 2-hydroxy-4-[3-hydroxy-3-(5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtyl)-1-propynyl]benzoïque.
De manière analogue à l'exemple 6 à partir de 1 g (2,7 mmoles) de l'acide 2-hydroxy-4-[3-oxo-3-(5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtyl)-1-propynyl]benzoïque, on obtient 915 mg (91 %) de l'acide attendu
- 40 de point de fusion 203-4°C.

EXEMPLE 8

- Acide 2-hydroxy-4-[3-oxo-3-(3-tert-butyl-4-méthoxyphényl)-1-propynyl]benzoïque.
- 45 (a) 2-hydroxy-4-[3-oxo-3-(3-tert-butyl-4-méthoxyphényl)-1-propynyl]benzoate de méthyle.
De manière analogue à l'exemple 1(b) par réaction de 4,2 g (0,02 mole) de chlorure de 3-tert-butyl-4-méthoxybenzoyle avec 5 g (0,02 mole) de 2-hydroxy-4-triméthylsilyléthynylbenzoate de méthyle, on obtient après purification par chromatographie sur colonne de silice élué avec du dichlorométhane 6 g (81 %) de produit attendu sous forme d'une huile marron.
- 50 (b) Acide 2-hydroxy-4-[3-oxo-3-(3-tert-butyl-4-méthoxyphényl)-1-propynyl]benzoïque.
De manière analogue à l'exemple 5(c) à partir de 6 g (16,4 mmoles) du produit précédent, on obtient 4,2 g (73%) de l'acide attendu de point de fusion 204-5°C.

EXEMPLE 9

- 55 Acide 4-[1-oxo-3-(5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtyl)-2-propynyl]benzoïque
(a) 5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-triméthylsilyléthynyl-naphtalène
D manière analogu à l' xemple 1(a) par réaction de 26,7 g (0,1 mole) de 2-bromo-5,6,7,8-tétrahy-

dro-5,5,8,8-tétraméthyl-naphtalène avec 20 g (0,204 mole) de triméthylsilylacétylène, on obtient 18,8 g (66%) de produit attendu sous forme d'une huile incolore.

(b) 5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-6-éthynyl-naphtalène

Dans un ballon, on introduit 5,7 g (0,02 mol) du produit précédent, 75 ml de méthanol et ajoute 100 mg de carbonate de potassium. On agite à température ambiante pendant 3 heures, évapore à sec, reprend le résidu par l'eau et l'éther éthylique, décante la phase organique, sèche sur sulfate de magnésium et évapore. On recueille 4,1 g (100%) d'acétylénique attendu sous forme d'une huile jaune.

(c) 4-N,N'-diméthylcarbamoylbenzoate d'allyle

Dans un ballon, on introduit 20 ml de diméthylamine (40% dans l'eau) et ajoute goutte à goutte une solution de 2,5 g (11,6 mmoles) de chlorure de 4-(allyloxy-carbonyl)benzoyle dans 50 ml de THF et agite à température ambiante pendant 1 heure. On verse le milieu réactionnel dans l'eau, extrait avec de l'éther éthylique, décante la phase organique, sèche sur sulfate de magnésium, évapore. On recueille 2,7 g (100%) de l'amide attendu sous forme d'une huile légèrement jaune.

(d) 4-[1-oxo-3-(5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtyl)-2-propynyl]benzoate d'allyle

Dans un tricol, on introduit, sous courant d'azote, 4,3 g (20 mmoles) de 5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-6-éthynyl-naphtalène et 20 ml de THF. A -78°C, on ajoute goutte à goutte 12,5 ml (20 mmoles) d'une solution de n-butyllithium (1,6M dans l'hexane) et agite pendant 10 minutes. A cette même température, on ajoute ensuite 2,7 ml de BF₃-Et₂O et agite pendant 30 minutes. A cette solution, toujours à -78°C, on ajoute une solution de 2,5 g (10 mmoles) de 4-N,N'-diméthylcarbamoylbenzoate d'allyle dans 10 ml de THF et agite pendant 1 heure. On verse le milieu réactionnel dans une solution aqueuse de chlorure d'ammonium, extrait avec de l'éther éthylique, décante la phase organique, sèche sur sulfate de magnésium et évapore. Le résidu obtenu est purifié par chromatographie sur colonne de silice élué avec un mélange de dichlorométhane et d'hexane (10-90). Après évaporation des solvants, on recueille 4,2 g (52%) de l'ester attendu sous forme d'une huile.

(e) Acide 4-[1-oxo-3-(5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtyl)-2-propynyl]benzoïque

De manière analogue à l'exemple 5(c), à partir de 1,4 g (3,5 mmoles) de l'ester précédent, on obtient 940 mg (75%) de l'acide attendu de point de fusion 191-2°C.

EXEMPLE 10

Acide 4-[1-hydroxy-3-(5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtyl)-2-propynyl]benzoïque

(a) 4-[1-hydroxy-3-(5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtyl)-2-propynyl]benzoate d'allyle

De manière analogue à l'exemple 6, à partir de 1,7 g (4,2 mmoles) de 4-[1-oxo-3-(5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtyl)-2-propynyl]benzoate d'allyle, on obtient 1,6 g (94%) de l'ester attendu sous forme d'une huile incolore.

(b) Acide 4-[1-hydroxy-3-(5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtyl)-2-propynyl]benzoïque

Dans un ballon et sous courant d'azote, on introduit 950 mg (2,4 mmoles) de l'ester précédent, 50 ml de THF et 75 mg de tétrakis(triphénylphosphine)palladium(0). A 0°C, on ajoute goutte à goutte 2,1 ml (24 mmoles) de morpholine et agite à température ambiante pendant 1 heure. On évapore le milieu réactionnel, reprend le résidu par l'eau, acidifie à pH 1 avec de l'acide chlorhydrique, extrait avec de l'éther éthylique, décante la phase organique, sèche sur sulfate de magnésium et évapore. Le résidu obtenu est trituré dans un mélange hexane-éther éthylique (80-20), filtré et séché. On recueille 530 mg (62%) d'acide attendu de point de fusion 161-2°C.

EXEMPLE 11

2-hydroxy-4-[3-hydroxy-3-(4,4-diméthylthiochroman-6-yl)-1-propynyl]benzoate de méthyle.

(a) 4,4-diméthyl-6-thiochromancarboxaldéhyde.

Dans un tricol et sous courant d'azote, on introduit 9,4 g (36,6 mmoles) de 4,4-diméthyl-6-bromothiochroman et 100 ml de THF. A -78°C on ajoute goutte à goutte 16,1 ml d'une solution de n-butyllithium (2,5 M dans l'hexane) et agite 30'. On ajoute ensuite goutte à goutte 2,7 ml (38,4 mmoles) de DMF et laisse remonter à température ambiante. On verse le milieu réactionnel dans une solution aqueuse de chlorure d'ammonium, extrait avec de l'éther éthylique, décante la phase organique, sèche sur sulfate de magnésium, évapore. Le résidu obtenu est purifié par chromatographie sur colonne de silice élué avec un mélange de dichlorométhane et d'hexane (50-50). Après évaporation des solvants, on recueille 6,1 g (81 %) d'aldéhyde attendu sous forme d'une huile jaune.

(b) α-Triméthylsilyléthynyl-(4,4-diméthyl-6-thiochroman)méthanol.

Dans un tricol, on introduit 3 ml (21,3 mmoles) de triméthylsilylacétylène et 50 ml de THF. A -78°C et

sous courant d'azot, on ajoute goutte à goutte une solution de 8,6 ml (21,3 mmoles) de n-butyllithium (2,5 M dans l'hexane) et laisse revenir à température ambiante.

Cette solution est introduite goutte à goutte dans une solution de 4 g (19,4 mmoles) de 4,4-diméthyl-6-thiochromancarboxaldéhyde dans 50 ml de THF à -78°C. On laisse le milieu réactionnel revenir à température ambiante, le verse dans une solution aqueuse de chlorure d'ammonium, extrait avec de l'éther éthylique, décante la phase organique, sèche sur sulfate de magnésium, évapore. On obtient 5,9 g (100%) de l'alcool attendu sous forme d'une huile jaune.

(c) α -éthynyl-(4,4-diméthyl-6-thiochroman)méthanol.

Dans un ballon, on introduit 5,9 g (19,4 mmoles) d' α -Triméthylsilyléthynyl-(4,4-diméthyl-6-thiochroman)méthanol 50 ml de THF et ajoute goutte à goutte 21,3 ml (23,3 mmoles) d'une solution de fluorure de tétrabutylammonium (1,1 M dans le THF). On agite à température ambiante une heure, verse le milieu réactionnel dans l'eau, extrait avec de l'éther éthylique, décante la phase organique, sèche sur sulfate de magnésium, évapore. Le résidu obtenu est purifié par chromatographie sur colonne de silice élué avec un mélange d'acétate d'éthyle et d'hexane (1-4). Après évaporation des solvants, on recueille 3,9 g (87%) d' α -éthynyl-(4,4-diméthyl-6-thiochroman)méthanol sous forme d'une huile incolore.

(d) 2-hydroxy-4-[3-hydroxy-3-(4,4-diméthylthiochroman-6-yl)-1-propynyl]benzoate de méthyle.

Dans un tricol, on introduit 2,5 g (10,8 mmoles) d' α -éthynyl-(4,4-diméthyl-6-thiochroman)méthanol, 3 g (10,8 mmoles) de 2-hydroxy-4-iodobenzoate de méthyle et 50 ml de triéthylamine. On dégaze le milieu réactionnel avec de l'azote pendant 30', puis ajoute successivement 600 mg (0,86 mmoles) de Bis(triphénylphosphine)palladium(II)chlorure et 240 mg (1,3 mmole) d'iodure de cuivre. On agite à température ambiante pendant quatre heures, évapore à sec le milieu réactionnel, reprend le résidu obtenu par l'eau et l'éther éthylique. On décante la phase organique, sèche sur sulfate de magnésium, évapore. Le résidu obtenu est purifié par chromatographie sur colonne de silice élué avec du dichlorométhane, on recueille 3,2 g (80%) de 2-hydroxy-4-[3-hydroxy-3-(4,4-diméthylthiochroman-6-yl)-1-propynyl]benzoate de méthyle de point de fusion 105-6°C.

EXEMPLE 12

Acide 2-hydroxy-4-[3-oxo-3-(4,4-diméthylthiochroman-6-yl)-1-propynyl]benzoïque.

(a) 2-hydroxy-4-[3-oxo-3-(4,4-diméthylthiochroman-6-yl)-1-propynyl]benzoate de méthyle.

Dans un ballon, on introduit 2 g (5,2 mmoles) de 2-hydroxy-4-[3-hydroxy-3-(4,4-diméthylthiochroman-6-yl)-1-propynyl]benzoate de méthyle et 50 ml de dichlorométhane. On ajoute 2,6 g (6,9 mmoles) de pyridinium dichromate et agite à température ambiante 8 heures. On évapore le milieu réactionnel à sec et purifie le résidu obtenu par chromatographie sur colonne de silice élué avec un mélange de dichlorométhane et d'hexane (50-50). Après évaporation des solvants on recueille 1,3 g (65%) de l'ester attendu sous forme d'une huile brune.

(b) acide 2-hydroxy-4-[3-oxo-3-(4,4-diméthylthiochroman-6-yl)-1-propynyl]benzoïque.

Dans un ballon, on introduit 1,3 g (3,42 mmoles) de l'ester précédent, 430 mg (10,2 mmoles) d'hydroxyde de lithium et 50 ml de THF. On chauffe à reflux pendant 8 heures, évapore à sec le milieu réactionnel. Le résidu est repris dans l'eau et l'éther éthylique et acidifié. On décante la phase organique, sèche sur sulfate de magnésium, évapore. Le résidu obtenu est purifié par chromatographie sur colonne de silice élué avec un mélange de dichlorométhane et de méthanol (95-5). On recueille 600 mg (48%) de l'acide attendu de point de fusion 253-4°C.

EXEMPLE 13

Acide 4-[3-hydroxy-3-(3-tert-butyl-4-méthoxyphényl)-1-propynyl]benzoïque.

(a) α -Triméthylsilyléthynyl-(3-tert-butyl-4-méthoxybenzène)méthanol.

De manière analogue à l'exemple 11(b) par réaction de 7,7 g (40 mmoles) de 3-tert-butyl-4-méthoxybenzaldéhyde avec un équivalent de triméthylsilylacétylénure de lithium, on obtient 11,1 g (98%) d'alcool attendu sous forme d'une huile incolore.

(b) α -éthynyl-(3-tert-butyl-4-méthoxybenzène)éthanol.

De manière analogue à l'exemple 11(c) à partir de 11,1 g (38,2 mmoles) d' α -Triméthylsilyléthynyl-(3-tert-butyl-4-méthoxybenzène)méthanol, on obtient 8,1 g (96%) d' α -éthynyl-(3-tert-butyl-4-méthoxybenzène)méthanol sous forme d'une huile jaunâtre.

(c) 4-[3-hydroxy-3-(3-tert-butyl-4-méthoxyphényl)-1-propynyl]benzoate de méthyle.

De manière analogue à l'exemple 11(d) par réaction de 2,5 g (11,4 mmoles) d' α -éthynyl-(3-tert-butyl-4-méthoxybenzène)méthanol avec 3,17 g (11,4 mmoles) de 2-hydroxy-4-iodobenzoate de méthyle, on ob-

tient 3 g (71%) de l'ester attendu sous forme d'une huile brune.

(d) acide 4-[3-hydroxy-3-(3-tert-butyl-4-méthoxyphényl)-1-propynyl]benzoïque.

De manière analogue à l'exemple 12(b) à partir de 4,5 g (12,8 mmoles) d'acide 4-[3-hydroxy-3-(3-tert-butyl-4-méthoxyphényl)-1-propynyl]benzoate de méthyle, on obtient 2,45 g (57%) de l'acide attendu de point de fusion 114-5°C.

EXEMPLE 14

N-méthyl-4-[3-hydroxy-3-(5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtyl)-1-propynyl]-2-pyrrole carboxylate de méthyle.

(a) α -Triméthylsilyléthynyl-(5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtalène) méthanol.

Dans un tricol, on introduit 17,13 ml (0,121 mole) de triméthylsilylacétylène et 100 ml de THF. A -78°C et sous courant d'azote, on ajoute goutte à goutte une solution de 48,5 ml (0,121 mole) de n-butyllithium (2,5 M dans l'hexane) et laisse revenir à température ambiante.

Cette solution est introduite goutte à goutte dans une solution de 23,8 g (0,11 mole) de 5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtalénecarboxaldéhyde dans 100 ml de THF à -78°C. On laisse le milieu réactionnel revenir à température ambiante, le verse dans une solution aqueuse de chlorure d'ammonium, extrait avec de l'éther éthylique, décante la phase organique, sèche sur sulfate de magnésium, évapore. Le résidu obtenu est purifié par chromatographie sur colonne de silice élué avec un mélange de dichlorométhane et d'hexane (50-50). Après évaporation des solvants, on recueille 29,9 g (86%) de l'alcool attendu sous forme d'une huile jaune.

(b) α -éthynyl-(5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtalène)méthanol.

Dans un ballon, on introduit 29,9 g (95,2 mmoles) d' α -Triméthylsilyléthynyl-(5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtalène)méthanol 100 ml de THF et ajoute goutte à goutte 103,8 ml (114,2 mmoles) d'une solution de fluorure de tétrabutylammonium (1,1 M dans le THF). On agite à température ambiante une heure, verse le milieu réactionnel dans l'eau, extrait avec de l'éther éthylique, décante la phase organique, sèche sur sulfate de magnésium, évapore. Le résidu obtenu est purifié par chromatographie sur colonne de silice élué avec un mélange d'acétate d'éthyle et d'hexane (1-4). Après évaporation des solvants, on recueille 18,1 g (79%) d' α -éthynyl-(5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtalène)méthanol de point de fusion 56-7°C.

(c) 2-trichloroacétylpyrrole.

Dans un tricol, on introduit 45 g (247 mmoles) de chlorure de trichloroacétyle et 100 ml d'éther éthylique. On ajoute goutte à goutte une solution de 15,4 g (230 mmoles) de pyrrole dans 100 ml d'éther éthylique et agite à température ambiante une heure, on ajoute ensuite lentement une solution de 20 g de carbonate de potassium dans 60 ml d'eau. On décante la phase organique, sèche sur sulfate de magnésium, évapore, triture le résidu dans l'hexane et filtre. On recueille 42,7 g (87%) de produit attendu de point de fusion 78-9°C.

(d) 4-iodo-2-trichloroacétylpyrrole.

Dans un tricol et sous courant d'azote, on introduit 8,4 g (39,5 mmoles) de 2-trichloroacétylpyrrole et 100 ml de chloroforme et ajoute successivement 8,8 g (39,5 mmoles) de trifluoroacétate d'argent et 10,16 g (39,5 mmoles) d'iode. On agite à température ambiante pendant une heure, verse le milieu réactionnel dans la glace, extrait avec du dichlorométhane, décante la phase organique, sèche sur sulfate de magnésium, évapore. Le résidu obtenu est trituré dans l'hexane et filtré, on recueille 8,2 g (61%) du produit attendu de point de fusion 118-9°C.

(e) 4-iodo-2-pyrrolecarboxylate de méthyle.

Dans un ballon, on introduit 8,2 g (24 mmoles) de 4-iodo-2-trichloroacétylpyrrole 100 ml de méthanol et ajoute 2 g (36 mmoles) de méthylate de sodium. On agite à température ambiante pendant quatre heures, évapore à sec le milieu réactionnel, reprend le résidu obtenu par l'eau et l'éther éthylique, décante la phase organique, sèche sur sulfate de magnésium, évapore. Le résidu obtenu est trituré dans l'heptane, filtré, on recueille 4,9 g (81%) de l'ester attendu de point de fusion 77-8°C.

(f) N-méthyl-4-iodo-2-pyrrolecarboxylate de méthyle.

Dans un tricol on introduit 780 mg (25,9 mmoles) d'hydruure de sodium (80% dans l'huile) et 20 ml de DMF, on ajoute goutte à goutte une solution de 6,5 g (25,9 mmoles) de 4-iodo-2-pyrrolecarboxylate de méthyle dans 50 ml de DMF et agite jusqu'à cessation du dégagement gazeux. On ajoute ensuite 2,1 ml (33,6 mmoles) d'iodométhane et agite à température ambiante deux heures. On verse le milieu réactionnel dans l'eau, extrait avec de l'éther éthylique, décante la phase organique, sèche sur sulfate de magnésium, évapore. Le résidu obtenu est purifié par chromatographie sur colonne de silice élué avec un mélange de dichlorométhane et d'hexane (40-60). On recueille 4,5 g (65%) de N-méthyl-4-iodo-2-pyrrolecarboxylate

de méthyle de point de fusion 64-5°C.

(g) N-méthyl-4-[3-hydroxy-3-(5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtyl)-1-propynyl]-2-pyrrole carboxylate de méthyle.

De manière analogue à l'exemple 11(d) par réaction de 2,9 g (12 mmoles) d'α-éthynyl-(5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtalène)méthanol avec 3,2 g (12,1 mmoles) de N-méthyl-4-iodo-2-pyrrolecarboxylate de méthyle, on recueille par trituration dans l'éther isopropylique 2,8 g (61%) de l'ester attendu de point de fusion 150-2°C.

EXEMPLE 15

Acide N-méthyl-4-[3-hydroxy-3-(5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtyl)-1-propynyl]-2-pyrrole carboxylique.

De manière analogue à l'exemple 12(b) à partir de 2 g (5,2 mmoles) de N-méthyl-4-[3-hydroxy-3-(5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtyl)-1-propynyl]-2-pyrrole carboxylate de méthyle, on obtient 440 mg (22%) de l'acide attendu de point de fusion 112-3°C.

EXEMPLE 16

4-[3-hydroxy-3-(5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtyl)-1-propynyl]-2-pyrrole carboxylate de méthyle.

(a) N-tert-butoxycarbonyl-4-iodo-2-pyrrolecarboxylate de méthyle.

Dans un tricol on introduit 780 mg (25,9 mmoles) d'hydrure de sodium (80% dans l'huile) et 20 ml de DMF, on ajoute goutte à goutte une solution de 6,5 g (25,9 mmoles) de 4-iodo-2-pyrrolecarboxylate de méthyle dans 50 ml de DMF et agite jusqu'à cessation du dégagement gazeux. On ajoute ensuite par petites quantités 5,6 g (25,9 mmoles) de di-tert-butyldicarbonate et agite à température ambiante deux heures. On verse le milieu réactionnel dans l'eau, extrait avec de l'éther éthylique, décante la phase organique, sèche sur sulfate de magnésium, évapore. Le résidu obtenu est purifié par chromatographie sur colonne de silice élué avec un mélange de dichlorométhane et d'hexane (60-40). On recueille 6,8 g (75%) de N-tert-butoxycarbonyl-4-iodo-2-pyrrolecarboxylate de méthyle sous forme d'une huile jaune.

(b) N-tert-butoxycarbonyl-4-[3-hydroxy-3-(5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtyl)-1-propynyl]-2-pyrrole carboxylate de méthyle.

De manière analogue à l'exemple 11(d) par réaction de 2 g (8,2 mmoles) de α-éthynyl-(5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtalène)méthanol avec 3 g (8,5 mmoles) de N-tert-butoxycarbonyl-4-iodo-2-pyrrolecarboxylate de méthyle, on obtient 3,8 g (98%) de l'ester attendu sous forme d'une huile brune.

(c) 4-[3-hydroxy-3-(5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtyl)-1-propynyl]-2-pyrrole carboxylate de méthyle.

Dans un ballon on introduit 2,4 g (5,1 mmoles) de l'ester précédent 20 ml de THF et 20 ml de méthanol. On ajoute 278 mg (5,1 mmoles) de méthylate de sodium et agite à température ambiante pendant quatre heures. On évapore à sec le milieu réactionnel, reprend par l'eau et l'éther éthylique, décante la phase organique, sèche sur sulfate de magnésium, évapore. Le résidu obtenu est trituré dans un mélange d'éther diisopropylique et d'heptane, filtré. On recueille 1,22 g (65%) de l'ester attendu de point de fusion 95-100°C.

EXEMPLE 17

2-hydroxy-4-[3-hydroxy-3-(4,4-diméthylthiochroman-7-yl)-1-propynyl]benzoate de méthyle.

(a) 4,4-diméthyl-7-thiochromancarboxaldéhyde.

De manière analogue à l'exemple 11(a) à partir de 5,6 g (21,8 mmoles) de 4,4-diméthyl-7-bromothiochroman, on obtient 3,3 g (74%) d'aldéhyde attendu sous forme d'une huile jaune.

(b) α-Triméthylsilyléthynyl-(4,4-diméthyl-7-thiochroman)méthanol.

De manière analogue à l'exemple 11(b) à partir de 5,4 g (26,2 mmoles) de 4,4-diméthyl-7-thiochromancarboxaldéhyde, on obtient 8 g (100%) d'α-triméthylsilyléthynyl-(4,4-diméthyl-7-thiochroman)méthanol sous forme d'une huile jaune.

(c) α-éthynyl-(4,4-diméthyl-7-thiochroman)méthanol.

De manière analogue à l'exemple 11(c) à partir de 8 g (26,3 mmoles) d'α-Triméthylsilyléthynyl-(4,4-diméthyl-7-thiochroman)méthanol, on obtient après purification 4,3 g (70%) d'alcool attendu sous forme d'une huile incolore.

(d) 2-hydroxy-4-[3-hydroxy-3-(4,4-diméthylthiochroman-7-yl)-1-propynyl]benzoate de méthyle.

Dans un tricol, on introduit 2,5 g (10,8 mmoles) d' α -éthynyl-(4,4-diméthyl-7-thiochroman)méthanol, 3 g (10,8 mmoles) de 2-hydroxy-4-iodobenzoate de méthyle et 50 ml d'triéthylamine. On dégaze le milieu réactionnel avec de l'azote pendant 30', puis ajoute successivement 600 mg (0,86 mmoles) de Bis(triphénylphosphine)palladium(II)chlorure et 240 mg (1,3 mmoles) d'iodure de cuivre. On agit à température ambiante pendant quatre heures, évapore à sec le milieu réactionnel, reprend le résidu obtenu par l'eau et l'éther éthylique. On décante la phase organique, sèche sur sulfate de magnésium, évapore. Le résidu obtenu est purifié par chromatographie sur colonne de silice élué avec du dichlorométhane, on recueille 3,2 g (80%) de 2-hydroxy-4-[3-hydroxy-3-(4,4-diméthylthiochroman-7-yl)-1-propynyl]benzoate de méthyle de point de fusion 101-2°C.

EXEMPLE 18

Acide 4-[1-hydroxy-3-(4,4-diméthylthiochroman-6-yl)-2-propynyl]benzoïque.

(a) 2'-2'-dibromo-(4,4-diméthylthiochroman-6-yl)éthylène.

Dans un ballon on introduit 5 g (24,2 mmoles) de 4,4-diméthyl-6-thiochroman carboxaldéhyde préparé à l'exemple 11(a) et 50 ml de dichlorométhane. On ajoute successivement 16,1 g (48,4 mmoles) de tétrabromure de carbone 12,7 g (48,4 mmoles) de triphénylphosphine et 3,16 g (48,4 mmoles) de poudre de zinc et agite à température ambiante pendant deux heures. On évapore le milieu réactionnel et purifie le résidu obtenu par chromatographie sur colonne de silice élué avec de l'hexane. On recueille 7,75 g (88%) du produit attendu.

(b) (4,4-diméthylthiochroman-6-yl)acétylène.

Dans un tricol et sous courant d'azote on introduit 7,7 g (21,2 mmoles) de 2'-2'-dibromo-(4,4-diméthylthiochroman-6-yl)éthylène et 80 ml de THF. A -78°C on ajoute goutte à goutte 17 ml (26,6 mmoles) d'une solution de n-butyllithium (2,5 M dans l'hexane) et laisse remonter à température ambiante une heure. On verse le milieu réactionnel dans l'eau, extrait avec de l'éther éthylique, décante la phase organique, sèche sur sulfate de magnésium, évapore. Le résidu obtenu est purifié par chromatographie sur colonne de silice élué avec de l'heptane. On recueille 3,9 g (90%) du dérivé acétylénique attendu sous forme d'une huile jaune.

(c) acide 4-[1-hydroxy-3-(4,4-diméthylthiochroman-6-yl)-2-propynyl]benzoïque.

Dans un tricol et sous courant d'azote on introduit 2 g (9,9 mmoles) de (4,4-diméthylthiochroman-6-yl)acétylène et 25 ml de THF, à -50°C on ajoute goutte à goutte 4 ml (9,9 mmoles) d'une solution de n-butyllithium (2,5 M dans l'hexane) et agite 30'. On ajoute ensuite une solution de 743 mg (4,9 mmoles) de 4-carboxybenzaldéhyde dans 25 ml de THF et agite à température ambiante une heure. On verse le milieu réactionnel dans l'eau, extrait avec de l'éther éthylique, décante la phase organique, sèche sur sulfate de magnésium, évapore. Le résidu est recristallisé dans l'éther diisopropylique, on obtient après filtration 730 mg (42%) de l'acide attendu de point de fusion 168-9°C.

EXEMPLE 19

Acide 2-hydroxy-4-[3-hydroxy-3-(4,4-diméthylthiochroman-6-yl)-1-propynyl]benzoïque.

De manière analogue à l'exemple 12(b) à partir de 2 g (5,2 mmoles) de 2-hydroxy-4-[3-hydroxy-3-(4,4-diméthylthiochroman-6-yl)-1-propynyl]benzoate de méthyle, on obtient 1,66 g (86%) de l'acide attendu de point de fusion 240-5°C.

EXEMPLE 20

Acide 2-hydroxy-4-[3-hydroxy-3-(4,4-diméthylthiochroman-7-yl)-1-propynyl]benzoïque.

De manière analogue à l'exemple 12(b) à partir de 2 g (5,2 mmoles) de 2-hydroxy-4-[3-hydroxy-3-(4,4-diméthylthiochroman-7-yl)-1-propynyl]benzoate de méthyle, on obtient 1,55 g (80%) de l'acide attendu de point de fusion 144-5°C.

EXEMPLE 21

Isomère (+) du 4-[3-hydroxy-3-(5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtyl)-1-propynyl]benzoate de méthyle.

(a) Diastéréoisomère (-) de (R)- α -méthoxyphénylacétate de 1-(5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtyl)-2-propynyl.

Dans un ballon on introduit 9,7 g (40 mmoles) d' α -éthynyl-(5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtalène)méthanol, 6,7 g (40 mmoles) d'acid (R)-(-)- α -méthoxyphénylacétique et 100 ml de dichlorométhane. On ajoute successivement 8,3 g (40 mmoles) de dicyclohexylcarbodiimide, 4,9 g (40 mmoles) de 4-diméthylaminopyridine et agite à température ambiante 24 heures. On verse le milieu réactionnel dans l'eau, extrait avec de l'éther éthylique, décante la phase organique, sèche sur sulfate de magnésium, évapore. Le résidu obtenu est purifié par chromatographie sur colonne de silice élué avec un mélange de dichlorométhane et d'heptane (60-40). Après évaporation des solvants, on recueille 3,8 g (97%) de mélange de diastéréoisomères sous forme d'une huile.

La séparation des deux diastéréoisomères est effectuée par deux recristallisations successives dans l'isooctane. On obtient ainsi 6 g (38,4%) du diastéréoisomère (-) de point de fusion 94-5°C.

$$\alpha^{20}_D = -14^{\circ}8 \quad (c = 1, \text{CH}_2\text{Cl}_2)$$

(b) isomère (-) α -éthynyl-(5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtalène)méthanol

Dans un ballon on introduit 5,7 g (14,6 mmoles) du diastéréoisomère (-) préparé précédemment 20 ml de THF et ajoute 10 ml d'une solution de soude méthanolique (2N). On agite à température ambiante pendant une heure, évapore à sec le milieu réactionnel, reprend par l'eau et l'éther éthylique, décante la phase organique, sèche sur sulfate de magnésium, évapore. Le résidu obtenu est purifié par chromatographie sur colonne de silice élué avec du dichlorométhane. Après évaporation des solvants, on recueille 3,4 g (97%) de l'isomère (-) α -éthynyl-(5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtalène)méthanol de point de fusion 77-8°C.

$$\alpha^{20}_D = -20^{\circ}7 \quad (c = 1, \text{CH}_2\text{Cl}_2)$$

(c) isomère (+) du 4-[3-hydroxy-3-(5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtyl)-1-propynyl]benzoate de méthyle.

De manière analogue à l'exemple 11(d) par réaction de 1,6 g (6,6 mmoles) de l'isomère (-) α -éthynyl-(5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtalène)méthanol avec 1,7 g (6,6 mmoles) de 4-iodobenzoate de méthyle, on recueille après chromatographie sur colonne de silice élué avec un mélange de dichlorométhane et d'heptane (60-40) 2,1 g (84,6%) de l'isomère (+) du 4-[3-hydroxy-3-(5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtyl)-1-propynyl]benzoate de méthyle de point de fusion 128-9°C.

$$\alpha^{20}_D = +18^{\circ}6 \quad (c = 1, \text{CH}_2\text{Cl}_2)$$

EXEMPLE 22

Isomère (-) de l'acide 4-[3-hydroxy-3-(5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtyl)-1-propynyl]benzoïque.

De manière analogue à l'exemple 12 (b) à partir de 1,6 g de l'isomère (+) du 4-[3-hydroxy-3-(5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtyl)-1-propynyl]benzoate de méthyle, on obtient 1,1 g (73%) de l'isomère (-) de l'acide 4-[3-hydroxy-3-(5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtyl)-1-propynyl]benzoïque de point de fusion 183-4°C.

$$\alpha^{20}_D = -1,1^{\circ} \quad (c = 1, \text{DMF})$$

EXEMPLE 23

Isomère (+) du 2-hydroxy-4-[3-hydroxy-3-(5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtyl)-1-propynyl]benzoate de méthyle.

De manière analogue à l'exemple 11(d) par réaction de 1,5 g (6,2 mmoles) de isomère (-) α -éthynyl-(5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtalène)méthanol avec 1,7 g (6,2 mmoles) de 2-hydroxy-4-iodobenzoate de méthyle, on recueille après chromatographie sur colonne de silice élué avec un mélange de dichlorométhane et d'heptane (70-30) 2,2 g (91%) de l'isomère (+) du 2-hydroxy-4-[3-hydroxy-3-(5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtyl)-1-propynyl]benzoate de méthyle de point de fusion 100-1°C.

$$\alpha^{20}_D = +17^{\circ}9 \quad (c = 1, \text{CH}_2\text{Cl}_2)$$

EXEMPLE 24

Isomère (-) de l'acide 2-hydroxy-4-[3-hydroxy-3-(5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtyl)-1-propynyl]benzoïque.

De manière analogue à l'exemple 12 (b) à partir de 1,8 g de l'isomère (+) du 2-hydroxy-4-[3-hydroxy-3-(5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtyl)-1-propynyl]benzoate de méthyle, on obtient 1,5 g (88%) de l'isomère (-) de l'acide 2-hydroxy-4-[3-hydroxy-3-(5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtyl)-1-propynyl]benzoïque de point de fusion 220°C avec décomposition.

$$\alpha^{20}_D = -1^\circ \text{ (c = 1, DMF)}$$

EXEMPLE 25

5 Isomère (-) du 4-[3-hydroxy-3-(5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtyl)-1-propynyl]benzoate de méthyle.

(a) Diastéréoisomère (+) de (S)- α -méthoxyphénylacétate de 1-(5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtyl)-2-propynyle.

10 Dans un ballon on introduit 9,3 g (38,4 mmoles) d' α -éthynyl-(5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtalène)méthanol 6,4 g (38,4 mmoles) d'acide (S)-(+)- α -méthoxyphénylacétique et 100 ml de dichlorométhane. On ajoute successivement 7,9 g (38,4 mmoles) de dicyclohexylcarbodiimide, 4,7 g (38,4 mmoles) de 4-diméthylaminopyridine et agite à température ambiante 24 heures. On verse le milieu réactionnel dans l'eau, extrait avec de l'éther éthylique, décante la phase organique, sèche sur sulfate de magnésium, évapore. Le résidu obtenu est purifié par chromatographie sur colonne de silice élué avec un mélange de dichlorométhane et d'heptane (60-40). Après évaporation des solvants, on recueille 12,5 g (84%) de mélange de diastéréoisomères sous forme d'une huile.

15 La séparation des deux diastéréoisomères est effectuée par deux recristallisations successives dans l'isooctane. On obtient ainsi 4 g (27%) du diastéréoisomère (+) de point de fusion 93-4°C.

$$\alpha^{20}_D = +16^\circ \text{ (c = 1, CH}_2\text{Cl}_2\text{)}$$

20 (b) isomère (+) α -éthynyl-(5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtalène) méthanol

Dans un ballon on introduit 3,7 g (9,5 mmoles) du diastéréoisomère (+) préparé précédemment 20 ml de THF et ajoute 10 ml d'une solution de soude méthanolique (2N). On agite à température ambiante pendant une heure, évapore à sec le milieu réactionnel, reprend par l'eau et l'éther éthylique, décante la phase organique, sèche sur sulfate de magnésium, évapore. Le résidu obtenu est purifié par chromatographie sur colonne de silice élué avec du dichlorométhane. Après évaporation des solvants, on recueille 1 g (87%) de l'isomère (+) α -éthynyl-(5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtalène)méthanol de point de fusion 77-8°C.

$$\alpha^{20}_D = +18^\circ \text{ (c = 1, CH}_2\text{Cl}_2\text{)}$$

30 (c) isomère (-) du 4-[3-hydroxy-3-(5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtyl)-1-propynyl]benzoate de méthyle.

De manière analogue à l'exemple 11(d) par réaction de 700 mg (2,9 mmoles) de l'isomère (+) α -éthynyl-(5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtalène) méthanol avec 760 mg (2,9 mmoles) de 4-iodobenzoate de méthyle, on recueille après chromatographie sur colonne de silice élué avec un mélange de dichlorométhane et d'heptane (60-40) 1 g (92,5%) de l'isomère (-) du 4-[3-hydroxy-3-(5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtyl)-1-propynyl]benzoate de méthyle de point de fusion 128-9°C.

$$\alpha^{20}_D = -18^\circ \text{ (c = 1, CH}_2\text{Cl}_2\text{)}$$

EXEMPLE 26

40 Isomère (-) du 2-hydroxy-4-[3-hydroxy-3-(5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtyl)-1-propynyl]benzoate de méthyle.

De manière analogue à l'exemple 11(d) par réaction de 1 g (4,1 mmoles) de l'isomère (+) α -éthynyl-(5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtalène) méthanol avec 1,1 g (4,1 mmoles) de 2-hydroxy-4-iodobenzoate de méthyle, on recueille après chromatographie sur colonne de silice élué avec un mélange de dichlorométhane et d'heptane (70-30) 1,45 g (90%) de l'isomère (-) du 2-hydroxy-4-[3-hydroxy-3-(5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtyl)-1-propynyl]benzoate de méthyle de point de fusion 100-1°C.

$$\alpha^{20}_D = -17^\circ \text{ (c = 1, CH}_2\text{Cl}_2\text{)}$$

EXEMPLE 27

50 Isomère (+) de l'acide 4-[3-hydroxy-3-(5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtyl)-1-propynyl]benzoïque.

De manière analogue à l'exemple 12 (b) à partir de 800 mg de l'isomère (-) du 4-[3-hydroxy-3-(5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtyl)-1-propynyl] benzoate de méthyle, on obtient 600 mg (78%) de l'isomère (+) de l'acide 4-[3-hydroxy-3-(5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtyl)-1-propynyl]benzoïque de point de fusion 180-1°C.

$$\alpha^{20}_D = +1,1^\circ \text{ (c = 1, DMF)}$$

EXEMPLE 28

Isomère (+) de l'acide 2-hydroxy-4-[3-hydroxy-3-(5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtyl)-1-propynyl]benzoïque.

De manière analogue à l'exemple 12(b) à partir de 1,2 g de l'isomère (-) du 2-hydroxy-4-[3-hydroxy-3-(5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtyl)-1-propynyl]benzoate de méthyle, on obtient 1 g (87%) de l'isomère (+) de l'acide 2-hydroxy-4-[3-hydroxy-3-(5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtyl)-1-propynyl]benzoïque de point de fusion 220°C avec décomposition.

$$\alpha_{D}^{20} = +1^{\circ} \text{ (c = 1, DMF)}$$

EXEMPLE 29

2-hydroxy-4-[3-hydroxy-3-méthyl-3-(5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtyl)-1-propynyl]benzoate de méthyle.

(a) 1-Triméthylsilyléthynyl-1-(5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtyl)éthanol.

De manière analogue à l'exemple 11(b) par réaction de 5 g (21,7 mmoles) de 2-acétyl-5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtalène avec un équivalent de triméthylsilylacétylénure de lithium, on obtient 6,8 g (95%) d'alcool attendu sous forme d'une huile incolore.

(b) 1-éthynyl-1-(5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtyl)éthanol.

De manière analogue à l'exemple 11(c) à partir de 6,8 g (20,7 mmoles) de 1-Triméthylsilyléthynyl-1-(5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtyl)éthanol, on obtient 4,22 g (75%) de produit attendu de point de fusion 84-5°C.

(c) 2-hydroxy-4-[3-hydroxy-3-méthyl-3-(5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtyl)-1-propynyl]benzoate de méthyle.

De manière analogue à l'exemple 11(d) par réaction de 2 g (7,8 mmoles) de 1-éthynyl-1-(5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtyl)éthanol avec 2,2 g (7,9 mmoles) de 2-hydroxy-4-iodobenzoate de méthyle, on obtient après chromatographie sur colonne de silice élué avec un mélange de dichlorométhane et d'heptane (50-50) 2,77 g (87%) de l'ester attendu de point de fusion 110-5°C.

EXEMPLE 30

Acide 2-hydroxy-4-[3-hydroxy-3-méthyl-3-(5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtyl)-1-propynyl]benzoïque.

De manière analogue à l'exemple 12(b) à partir de 2,2 g (5,4 mmoles) de 2-hydroxy-4-[3-hydroxy-3-méthyl-3-(5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtyl)-1-propynyl]benzoate de méthyle, on obtient 1,9 g (89%) d'acide attendu de point de fusion 265-70°C.

EXEMPLE 31

Acide 2-méthoxy-4-[3-hydroxy-3-(5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtyl)-1-propynyl]benzoïque.

(a) 4-iodo-2-méthoxybenzoate de méthyle.

Dans un tricol on introduit 238 mg (7,9 mmoles) d'hydruure de sodium (80% dans l'huile) et 20 ml de DMF, on ajoute goutte à goutte une solution de 2 g (7,2 mmoles) de 2-hydroxy-4-iodobenzoate de méthyle dans 50 ml de DMF et agite jusqu'à cessation du dégagement gazeux. On ajoute ensuite 540 µl (8,6 mmoles) d'iodométhane et agite à température ambiante deux heures. On verse le milieu réactionnel dans l'eau, extrait avec de l'éther éthylique, décante la phase organique, sèche sur sulfate de magnésium, évapore. On recueille 2,1 g (100%) de 4-iodo-2-méthoxybenzoate de méthyle.

(b) 2-méthoxy-4-[3-hydroxy-3-(5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtyl)-1-propynyl]benzoate de méthyle.

De manière analogue à l'exemple 11(d) par réaction de 1,66 g (6,8 mmoles) de α-éthynyl-(5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtalène)méthanol avec 2 g (6,9 mmoles) de 4-iodo-2-méthoxybenzoate de méthyle, on recueille après chromatographie sur colonne de silice élué avec du dichlorométhane 2,1 g (75%) de l'ester attendu sous forme d'une huile jaune.

(c) Acide 2-méthoxy-4-[3-hydroxy-3-(5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtyl)-1-propynyl]benzoïque.

De manière analogue à l'exemple 12(b) à partir de 2,1 g (5,2 mmoles) de l'ester précédent, on obtient 1 g (50%) de l'acide attendu de point de fusion 100-2°C.

EXEMPLE 324-[3-hydroxy-3-(5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtyl)-1-propynyl]benzaldéhyde.

Dans un tricol, on introduit 2,42 g (10 mmoles) d' α -éthynyl-(5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtalène)méthanol, 2 g (11 mmoles) de 4-bromobenzaldéhyde et 50 ml de triéthylamin. On dégaz le milieu réactionnel avec de l'azote pendant 30', puis ajoute successivement 169 mg (0,75 mmoles) d'acétate de palladium(II) et 393 mg (1,5 mmoles) de triphénylphosphine. On chauffe à 60°C pendant une heure, évapore à sec le milieu réactionnel, reprend le résidu obtenu par l'eau et l'éther éthylique. On décante la phase organique, sèche sur sulfate de magnésium, évapore. Le résidu obtenu est purifié par chromatographie sur colonne de silice élué avec un mélange de dichlorométhane et d'heptane (70-30), on recueille 1,23 g (35,5%) de 4-[3-hydroxy-3-(5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtyl)-1-propynyl]benzaldéhyde de point de fusion 104-5°C.

EXEMPLE 33Acétate de 4-[3-hydroxy-3-(5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtyl)-1-propynyl]benzyle.

De manière analogue à l'exemple 32 par réaction de 2,42 g (10 mmoles) d' α -éthynyl-(5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtalène)méthanol avec 2,52 g (11 mmoles) d'acétate de 4-bromobenzyle, on obtient 790 mg (20%) du produit attendu sous forme d'une huile brune.

EXEMPLE 344-[3-hydroxy-3-(5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtyl)-1-propynyl]benzeneméthanol.

Dans un ballon on introduit 780 mg (2 mmoles) d'acétate de 4-[3-hydroxy-3-(5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtyl)-1-propynyl]benzyle et 30 ml de THF. On ajoute 5 ml d'une solution de soude méthanolique 2N et agite 30', on verse le milieu réactionnel dans l'eau, extrait avec de l'éther éthylique, décante la phase organique, sèche sur sulfate de magnésium, évapore. Le résidu obtenu est trituré dans l'heptane, filtré, on recueille 419 mg (60%) du produit attendu de point de fusion 85-6°C.

EXEMPLE 354-[3-hydroxy-3-(5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtyl)-1-propynyl]toluène.

De manière analogue à l'exemple 11(d) par réaction de 1,2 g (5 mmoles) de α -éthynyl-(5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtalène)méthanol avec 1,1 g (5 mmoles) de 4-iodotoluène, on recueille après chromatographie sur colonne de silice élué avec du dichlorométhane 1,49 g (45%) du produit attendu sous forme d'une huile marron.

EXEMPLE 36Acétate de 4-[3-hydroxy-3-(5,6,7,8-tétrahydro-3,5,5,8,8-pentaméthyl-2-naphtyl)-1-propynyl]phényle.

(a) 2-bromo-5,6,7,8-tétrahydro-3,5,5,8,8-pentaméthyl-naphtalène.

Dans un tricol on introduit 30 ml de 2-bromotoluène et 14 g (0,11 mole) d' AlCl_3 , on refroidit à 0°C et ajoute goutte à goutte une solution de 50 g (0,27 mole) de 2,5-dichloro-2,5-diméthylhexane dans 100 ml de 2-bromotoluène et laisse remonter à température ambiante. On verse le milieu réactionnel dans l'eau, extrait avec du dichlorométhane, décante la phase organique, lave avec une solution aqueuse de bicarbonate de sodium, évapore. Par agitation dans le méthanol, le produit cristallise, après filtration on recueille 56,9 g (75%) de 2-bromo-5,6,7,8-tétrahydro-3,5,5,8,8-pentaméthyl-naphtalène de point de fusion 92-3°C.

(b) 5,6,7,8-tétrahydro-3,5,5,8,8-pentaméthyl-2-naphtalènegarboxaldéhyde.

De manière analogue à l'exemple 11(a) à partir de 8,44 g (30 mmoles) de 2-bromo-5,6,7,8-tétrahydro-3,5,5,8,8-pentaméthyl-naphtalène, on obtient 6,9 g (100%) de l'aldéhyde attendu de point de fusion 75-6°C.

(c) α -Triméthylsilyléthynyl-(5,6,7,8-tétrahydro-3,5,5,8,8-pentaméthyl-2-naphtalène)méthanol.

De manière analogue à l'exemple 11(b) par réaction de 6,66 g (29 mmoles) de 5,6,7,8-tétrahydro-3,5,5,8,8-pentaméthyl-2-naphtalènegarboxaldéhyde avec un équivalent de triméthylsilylacétylénure de lithium, on obtient 8,8 g (92%) de l'alcool attendu de point de fusion 95-6°C.

(d) α -éthynyl-(5,6,7,8-tétrahydro-3,5,5,8,8-pentaméthyl-2-naphtalène)méthanol.

De manière analogue à l'exemple 11(c) à partir de 8,6 g (26 mmoles) de α -Triméthylsilyléthynyl-

(5,6,7,8-tétrahydro-3,5,5,8,8-pentaméthyl-2-naphtalène)méthanol, on obtient 4,8 g (72%) de produit attendu de point de fusion 101-2°C.

() Acétate de 4-[3-hydroxy-3-(5,6,7,8-tétrahydro-3,5,5,8,8-pentaméthyl-2-naphtyl)-1-propynyl]phényle.

De manière analogue à l'exemple 11(d) par réaction de 1,28 g (5 mmoles) de α -éthynyl-(5,6,7,8-tétrahydro-3,5,5,8,8-pentaméthyl-2-naphtalène)méthanol avec 1,44 g (5,5 mmoles) d'acétate de 4-iodophényle, on obtient 480 mg (25%) du produit attendu de point de fusion 129-30°C.

EXEMPLE 37

10 4-[3-hydroxy-3-(5,6,7,8-tétrahydro-3,5,5,8,8-pentaméthyl-2-naphtyl)-1-propynyl]phénol.

De manière analogue à l'exemple 34 à partir de 300 mg (0,77 mmole) d'acétate de 4-[3-hydroxy-3-(5,6,7,8-tétrahydro-3,5,5,8,8-pentaméthyl-2-naphtyl)-1-propynyl]phényle, on obtient 207 mg (77%) de 4-[3-hydroxy-3-(5,6,7,8-tétrahydro-3,5,5,8,8-pentaméthyl-2-naphtyl)-1-propynyl]phénol de point de fusion 158-9°C.

15 EXEMPLE 38

4-[3-hydroxy-3-(5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtyl)-1-propynyl]phénylsulfoniméthane.

(a) 4-bromophénylsulfoniméthane.

20 Dans un ballon on introduit 4,06 g (20 mmoles) de 4-bromothioanisole et 75 ml de dichlorométhane et ajoute 6,3 g (20 mmoles) d'acide méta-chloro perbenzoïque. On agite à température ambiante pendant quatre heures, verse le milieu réactionnel dans l'eau, décante la phase organique, sèche sur sulfate de magnésium, évapore. Le résidu obtenu est purifié par chromatographie sur colonne de silice élué avec un mélange de dichlorométhane et d'heptane (70-30). Après évaporation des solvants on recueille 1,22 g (28%) du sulfoxyde attendu de point de fusion 80-1°C.

25 (b) 4-[3-hydroxy-3-(5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtyl)-1-propynyl]phénylsulfoniméthane.

De manière analogue à l'exemple 32 par réaction de 1,21 g (5 mmoles) d' α -éthynyl-(5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtalène)méthanol avec 1,1 g (5 mmoles) de 4-bromophénylsulfoniméthane, on obtient 177 mg (9%) du dérivé sulfoxyde attendu de point de fusion 121-2°C.

30 EXEMPLE 39

4-[3-hydroxy-3-(5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtyl)-1-propynyl]phénylsulfonylméthane.

(a) 4-bromophénylsulfonylméthane.

35 De manière analogue à l'exemple 38(a) par réaction de 2,03 g (10 mmoles) de 4-bromothioanisole avec 10,35 g (30 mmoles) d'acide métachloroperbenzoïque, on obtient 1,72 g (73%) de la sulfone attendu de point de fusion 94-5°C.

(b) 4-[3-hydroxy-3-(5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtyl)-1-propynyl]phénylsulfonylméthane.

40 De manière analogue à l'exemple 32 par réaction de 1,21 g (5 mmoles) d' α -éthynyl-(5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtalène)méthanol avec 1,18 g (5 mmoles) de 4-bromophénylsulfoniméthane, on obtient 610 mg (31%) du dérivé sulfone attendu de point de fusion 112-3°C.

EXEMPLE 40

N-éthyl-4-[3-hydroxy-3-(5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtyl)-1-propynyl]benzamide.

45 (a) chlorure de 4-iodobenzoyle.

Dans un ballon on introduit 5 g (20 mmoles) d'acide 4-iodobenzoïque 30 ml de toluène et 5 gouttes de DMF. On chauffe à 40°C, ajoute 1,74 ml (24 mmoles) de chlorure de thionyle et agite pendant trente minutes. On évapore à sec et recueille 5,5 g (100%) du chlorure d'acide brut qui sera utilisé tel quel pour la suite de la synthèse.

50 (b) N-éthyl-4-iodobenzamide.

Dans un ballon on introduit 90 ml (45 mmoles) d'une solution 0,5N d'éthylamine dans le THF et ajoute goutte à goutte une solution de 4 g (15 mmoles) de chlorure de 4-iodobenzoyle dans 20 ml de dichlorométhane. On agite à température ambiante une heure, verse le milieu réactionnel dans l'eau, extrait avec de l'éther éthylique, décante la phase organique, sèche sur sulfate de magnésium, évapore. Le résidu obtenu est purifié par chromatographie sur colonne de silice élué avec du dichlorométhane. Après évaporation des solvants on recueille 3,41 g (82%) de l'amide attendu.

55 (c) N-éthyl-4-[3-hydroxy-3-(5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtyl)-1-propynyl]benzamide.

De manière analogue à l'exemple 11(d) par réaction de 1,21 g (5 mmoles) d' α -éthynyl-(5,6,7,8-té-

trahydro-3,5,5,8,8-pentaméthyl-2-naphtalène)méthanol avec 1,37 g (5,1 mmol) de N-éthyl-4-iodobenzamide, on obtient 596 mg (31%) de l'amide attendu de point de fusion 153-4°C.

EXEMPLE 41

N,N'-diéthyl-4-[3-hydroxy-3-(5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtyl)-1-propynyl]benzamide.

a) N,N'-diéthyl-4-iodobenzamide.

De manière analogue à l'exemple 40(b) par réaction de 5 g (18 mmoles) de chlorure de 4-iodobenzoyl avec 5,6 ml (54 mmoles) de diéthylamine, on obtient 3,4 g (62%) de l'amide attendu.

(b) N,N'-diéthyl-4-[3-hydroxy-3-(5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtyl)-1-propynyl]benzamide.

De manière analogue à l'exemple 11(d) par réaction de 970 mg (4 mmoles) de α -éthynyl-(5,6,7,8-tétrahydro-3,5,5,8,8-pentaméthyl-2-naphtalène)méthanol avec 1,25 g (4,1 mmoles) de N,N'-diéthyl-4-iodobenzamide, on obtient 584 mg (35%) de l'amide attendu sous forme d'une huile marron.

EXEMPLE 42

Morpholide de l'acide 4-[3-hydroxy-3-(5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtyl)-1-propynyl]benzoïque.

(a) Morpholide de l'acide 4-iodobenzoïque.

De manière analogue à l'exemple 40(b) par réaction de 4 g (15 mmoles) de chlorure de 4-iodobenzoyl avec 3,9 ml (45 mmoles) de morpholine, on obtient 3,64 g (76%) de l'amide attendu.

(b) Morpholide de l'acide 4-[3-hydroxy-3-(5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtyl)-1-propynyl]benzoïque.

De manière analogue à l'exemple 11(d) par réaction de 1,21 g (5 mmoles) de α -éthynyl-(5,6,7,8-tétrahydro-3,5,5,8,8-pentaméthyl-2-naphtalène)méthanol avec 1,62 g (5,1 mmoles) de Morpholide de l'acide 4-iodobenzoïque, on obtient 423 mg (20%) de l'amide attendu de point de fusion 122-3°C.

EXEMPLE 43

5-[3-hydroxy-3-(5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtyl)-1-propynyl]2-thiophénecarboxylate de méthyle.

De manière analogue à l'exemple 32 par réaction de 1,21 g (5 mmoles) d' α -éthynyl-(5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtalène)méthanol avec 1,1 g (5 mmoles) de 5-bromo-2-thiophénecarboxylate de méthyle, on obtient 371 mg (19%) de l'ester méthylique attendu de point de fusion 84-5°C.

EXEMPLE 44

2-hydroxy-4-[3-hydroxy-3-(5,6,7,8-tétrahydro-3,5,5,8,8-pentaméthyl-2-naphtyl)-1-propynyl]benzoate de méthyle.

De manière analogue à l'exemple 11(d) par réaction de 1,28 g (5 mmoles) de α -éthynyl-(5,6,7,8-tétrahydro-3,5,5,8,8-pentaméthyl-2-naphtalène)méthanol [préparé à l'exemple 37 (d)] avec 1,5 g (5,5 mmoles) de 2-hydroxy-4-iodobenzoate de méthyle, on obtient 739 mg (36%) du produit attendu de point de fusion 112-3°C.

EXEMPLE 45

Acide 2-hydroxy-4-[3-hydroxy-3-(5,6,7,8-tétrahydro-3,5,5,8,8-pentaméthyl-2-naphtyl)-1-propynyl]benzoïque.

De manière analogue à l'exemple 12(b) à partir de 600 mg (1,5 mmole) de 2-hydroxy-4-[3-hydroxy-3-(5,6,7,8-tétrahydro-3,5,5,8,8-pentaméthyl-2-naphtyl)-1-propynyl]benzoate de méthyle, on obtient 132 mg (23%) de l'acide attendu de point de fusion 88-9°C.

EXEMPLE 46

2-hydroxy-4-[3-hydroxy-3-(3-méthoxy-5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtyl)-1-propynyl]benzoate de méthyle.

(a) 2-bromo-3-hydroxy-5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtalène.

Dans un tricol on introduit successivement 36,6 g (0,2 mole) de 2,5-dichloro-2,5-diméthylhexane 34,6 g (0,2 mole) de 2-bromophénol et 400 ml de dichlorométhane. A 0°C on ajoute par petites quantités 26,6 g (0,2

mole) d'AlCl₃ et agite jusqu'à cessation du dégagement gazeux (réaction violente). On verse le milieu réactionnel dans l'eau, décante la phase organique, lave avec une solution aqueuse de bicarbonate de sodium, sèche sur sulfate de magnésium, évapore. Le résidu est purifié par chromatographie sur colonne de silice élué avec un mélange d'acétate d'éthyle et d'heptane (10-90). Après évaporation des solvants, on recueille 20,6 g (36%) du phénol attendu.

(b) 2-bromo-3-méthoxy-5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-naphtalène.

Dans un tricol on introduit 720 mg (24 mmoles) d'hydruure de sodium (80% dans l'huile) et 20 ml de DMF, on ajoute goutte à goutte une solution de 5,7 g (20 mmoles) de 2-bromo-3-hydroxy-5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-naphtalène dans 75 ml de DMF et agite jusqu'à cessation du dégagement gazeux. On ajoute ensuite 1,5 ml (24 mmoles) d'iodométhane et agite à température ambiante deux heures. On verse le milieu réactionnel dans l'eau, extrait avec de l'éther éthylique, décante la phase organique, sèche sur sulfate de magnésium, évapore. Le résidu obtenu est trituré dans l'heptane, filtré. On recueille 5,5 g (93%) de 2-bromo-3-méthoxy-5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-naphtalène de point de fusion 70-1°C.

(b) 3-méthoxy-5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtalène-carboxaldéhyde.

De manière analogue à l'exemple 11(a) à partir de 5,3 g (17,8 mmoles) de 2-bromo-3-méthoxy-5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-naphtalène, on obtient 3,5 g (80%) de l'aldéhyde attendu de point de fusion 125-6°C.

(c) α -Triméthylsilyléthynyl-(3-méthoxy-5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtalène)méthanol.

De manière analogue à l'exemple 11(b) par réaction de 3,21 g (13 mmoles) de 3-méthoxy-5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtalène-carboxaldéhyde avec un équivalent de triméthylsilylacétylène de lithium, on obtient 4,4 g (99%) de l'alcool attendu sous forme d'une huile jaune.

(d) α -éthynyl-(3-méthoxy-5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtalène)méthanol.

De manière analogue à l'exemple 11(c) à partir de 4,4 g (12,7 mmoles) de α -triméthylsilyléthynyl-(3-méthoxy-5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtalène)méthanol, on obtient 1,15 g (33%) de produit attendu.

(e) 2-hydroxy-4-[3-hydroxy-3-(3-méthoxy-5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtyl)-1-propynyl]benzoate de méthyle.

De manière analogue à l'exemple 11(d) par réaction de 1,15 g (4,2 mmoles) de α -éthynyl-(3-méthoxy-5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtalène)méthanol avec 1,21 g (4,64 mmoles) de 2-hydroxy-4-iodobenzoate de méthyle, on obtient 1,36 g (76%) du produit attendu de point de fusion 125-6°C.

EXEMPLE 47

Acide 2-hydroxy-4-[3-hydroxy-3-(3-méthoxy-5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtyl)-1-propynyl]benzoïque.

De manière analogue à l'exemple 12(b) à partir de 1,1 g (2,6 mmoles) de 2-hydroxy-4-[3-hydroxy-3-(3-méthoxy-5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtyl)-1-propynyl]benzoate de méthyle, on obtient 890 mg (84%) de l'acide attendu de point de fusion 225-8°C.

EXEMPLE 48

Acide 4-[3-hydroxy-3-(4,4-diméthylthiochroman-6-yl)-1-propynyl]benzoïque.

(a) 4-[3-hydroxy-3-(4,4-diméthylthiochroman-6-yl)-1-propynyl]benzoate de méthyle.

De manière analogue à l'exemple 11(d) par réaction de 1,4 g (6 mmoles) d' α -éthynyl-(4,4-diméthyl-6-thiochroman)méthanol avec 1,6 g (6 mmoles) de 4-iodobenzoate de méthyle, on obtient 1,5 g (68%) de l'ester attendu sous forme d'une huile orangée.

(b) acide 4-[3-hydroxy-3-(4,4-diméthylthiochroman-6-yl)-1-propynyl]benzoïque.

De manière analogue à l'exemple 12(b) à partir de 1 g (2,7 mmoles) de 4-[3-hydroxy-3-(4,4-diméthylthiochroman-6-yl)-1-propynyl]benzoate de méthyle, on obtient 450 mg (47%) de l'acide attendu de point de fusion 147-9°C.

EXEMPLE 49

Acide 4-[3-hydroxy-3-(4,4-diméthylthiochroman-7-yl)-1-propynyl]benzoïque.

(a) 4-[3-hydroxy-3-(4,4-diméthylthiochroman-7-yl)-1-propynyl]benzoate de méthyle.

De manière analogue à l'exemple 11(d) par réaction de 2 g (8,6 mmoles) d' α -éthynyl-(4,4-diméthyl-7-thiochroman)méthanol avec 2,25 g (8,6 mmoles) de 4-iodobenzoate de méthyle, on obtient 1,8 g (57%) de l'ester attendu sous forme d'une huile jaune.

(b) acid 4-[3-hydroxy-3-(4,4-diméthylthiochroman-7-yl)-1-propynyl]benzoïque.

D manière analogue à l'exempl 12(b) à partir de 1,2 g (3,3 mmoles) d 4-[3-hydroxy-3-(4,4-diméthylthiochroman-7-yl)-1-propynyl]benzoate de méthyle, on obtient 300 mg (26%) de l'acide attendu d point d fusion 151-3°C.

5

EXEMPLE 50

3-méthyl-4-[3-hydroxy-3-(5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtyl)-1-propynyl]benzoate de méthyle.

(a) acide 3-méthyl-4-iodobenzoïque.

10

Dans un tricot on introduit 20 g (0,132 mole) d'acide 3-méthyl-4-amino benzoïque 175 ml d'acide sulfurique (20%). A -10°C on ajoute goutte à goutte une solution de 11,9 g (0,172 mole) de nitrite de sodium dans 50 ml d'eau et agite pendant deux heures. Cette solution est introduite goutte à goutte par l'intermédiaire d'une ampoule réfrigérée à -5°C dans une solution de 35 g (0,211 mole) d'iodure de potassium 35,2 g (0,185 mole) d'iodure de cuivre et 175 ml d'acide sulfurique (20%). On agite pendant huit heures,

15

filtre le milieu réactionnel, dissout le solide obtenu dans l'acétate d'éthyle, lave à l'eau puis avec une solution de sulfite de sodium, sèche sur sulfate de magnésium, évapore. On recueille 24,4 g (70%) d'acide

3-méthyl-4-iodobenzoïque de point de fusion 205-10°C.

(b) 3-méthyl-4-iodobenzoate de méthyle.

20

Dans un ballon on introduit 24,4 g (0,093 mole) d'acide 3-méthyl-4-iodobenzoïque 250 ml de méthanol et ajoute goutte à goutte 2,5 ml d'acide sulfurique concentré. On chauffe à reflux pendant douze heures, évapore le milieu réactionnel, reprend avec acétate d'éthyle et eau, décante la phase organique, sèche sur sulfate de magnésium, évapore. Le résidu est trituré dans le méthanol, filtré, on recueille 21,9 g (85%) de l'ester méthylique attendu de point de fusion 58-9°C.

25

(c) 3-méthyl-4-[3-hydroxy-3-(5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtyl)-1-propynyl]benzoate de méthyle.

De manière analogue à l'exemple 11(d) par réaction de 2,4 g (10 mmoles) d'α-éthynyl-(5,6,7,8-tétrahydro-3,5,5,8,8-pentaméthyl-2-naphtalène)méthanol avec 2,7 g (10 mmoles) de 3-méthyl-4-iodobenzoate de méthyle, on obtient 3,2 g (83%) de l'ester attendu de point de fusion 130-1°C.

30

EXEMPLE 51

Acide 3-méthyl-4-[3-hydroxy-3-(5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtyl)-1-propynyl]benzoïque.

35

De manière analogue à l'exemple 12(b) à partir de 2,2 g (5,6 mmoles) de 3-méthyl-4-[3-hydroxy-3-(5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtyl)-1-propynyl]benzoate de méthyle, on obtient 1,5 g (71%) d'acide 3-méthyl-4-[3-hydroxy-3-(5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtyl)-1-propynyl]benzoïque de point de fusion 189-90°C.

EXEMPLE 52

40

Acide 2-chloro-4-[3-hydroxy-3-(5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtyl)-1-propynyl]benzoïque.

(a) acide 2-chloro-4-iodobenzoïque.

De manière analogue à l'exemple 50(a) à partir de 10 g (58,3 mmoles) d'acide 2-chloro-4-aminobenzoïque, on recueille 14,26 g (86%) d'acide 2-chloro-4-iodobenzoïque.

45

(b) 2-chloro-4-iodobenzoate de méthyle.

De manière analogue à l'exemple 50(b) à partir de 13,9 g (49,2 mmoles) d'acide 2-chloro-4-iodobenzoïque, on obtient 11,52 g (79%) de l'ester méthylique attendu sous forme d'une huile.

(c) 2-chloro-4-[3-hydroxy-3-(5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtyl)-1-propynyl]benzoate de méthyle.

50

De manière analogue à l'exemple 11(d) par réaction de 1,2 g (5 mmoles) d'α-éthynyl-(5,6,7,8-tétrahydro-3,5,5,8,8-pentaméthyl-2-naphtalène)méthanol avec 1,6 g (5 mmoles) de 2-chloro-4-iodobenzoate de méthyle, on obtient 1,7 g (83%) de l'ester attendu sous forme d'une huile marron.

(d) acide 2-chloro-4-[3-hydroxy-3-(5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtyl)-1-propynyl]benzoïque.

55

De manière analogue à l'exemple 12(b) à partir de 1,7 g (4,1 mmoles) de 2-chloro-4-[3-hydroxy-3-(5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtyl)-1-propynyl]benzoate de méthyle, on obtient 730 mg (44%) d'acide 2-chloro-4-[3-hydroxy-3-(5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtyl)-1-propynyl]benzoïque de point de fusion 145-8°C.

EXEMPLE 53***Acide 2-acétoxy-4-[3-acétoxy-3-(5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtyl)-1-propynyl]benzoïque.***

Dans un ballon, on introduit 500 mg (1,3 mmoles) d'acide 2-hydroxy-4-[3-hydroxy-3-(5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtyl)-1-propynyl]benzoïque 10 ml de pyridine t ajoute goutte à goutt 150 µL (1,56 mmoles) d'anhydride acétique. On agite à température ambiante pendant 2 heures, évapore à sec le milieu réactionnel, reprend le résidu par l'eau, acidifie à pH 4, extrait avec de l'éther éthylique, sèche sur sulfate de magnésium, évapore. Le résidu obtenu est purifié par chromatographie sur colonne de silice élué avec de l'éther éthylique, on recueille 230 mg (39%) d'acide 2-acétoxy-4-[3-acétoxy-3-(5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtyl)-1-propynyl] benzoïque de point de fusion 113-5°C.

EXEMPLE 54***4-[3-hydroxy-3-(3-tert-butyl-4-propyloxyphényl)-1-propynyl]benzoate de méthyle.***

a) 3-tert-butyl-4-propyloxybromobenzène.

De manière analogue à l'exemple 46(b) par réaction de 4,58 g (0,02 mole) de 3-tert-butyl-4-hydroxybromobenzène avec 2,2 ml (0,022 mole) de 1-iodopropane, on obtient 4,7 g (87%) de 3-tert-butyl-4-propyloxybromobenzène sous forme d'une huile incolore.

(b) 3-tert-butyl-4-propyloxybenzaldéhyde.

De manière analogue à l'exemple 11(a) à partir de 4,5 g (16,6 mmoles) de 3-tert-butyl-4-propyloxybromobenzène, on obtient 3,65 g (100%) de l'aldéhyde attendu sous forme d'une huile légèrement jaune.

(c) α-Triméthylsilyléthynyl-(3-tert-butyl-4-propyloxybenzène)méthanol.

De manière analogue à l'exemple 11(b) par réaction de 3,6 g (16,4 mmoles) de 3-tert-butyl-4-propyloxybenzaldéhyde avec un équivalent de triméthylsilylacétylénure de lithium, on obtient 5,2 g (100%) d'alcool attendu sous forme d'une huile incolore.

(d) α-éthynyl-(3-tert-butyl-4-propyloxybenzène)méthanol.

De manière analogue à l'exemple 11(c) à partir de 5,1 g (14,1 mmoles) d'α-Triméthylsilyléthynyl-(3-tert-butyl-4-propyloxybenzène)méthanol, on obtient après chromatographie sur colonne de silice élué avec un mélange de dichlorométhane et d'heptane (60/40) 3,3 g (80%) d'α-éthynyl-(3-tert-butyl-4-propyloxybenzène) méthanol sous forme d'une huile jaune.

(e) 4-[3-hydroxy-3-(3-tert-butyl-4-propyloxyphényl)-1-propynyl]benzoate de méthyle.

De manière analogue à l'exemple 11(d) par réaction de 3,3 g (13,4 mmoles) d'α-éthynyl-(3-tert-butyl-4-propyloxybenzène)méthanol avec 3,8 g (13,4 mmoles) de 2-hydroxy-4-iodobenzoate de méthyle, on obtient 4,4 g (83%) de 4-[3-hydroxy-3-(3-tert-butyl-4-propyloxyphényl)-1-propynyl]benzoate de méthyle sous forme d'une huile marron foncé.

EXEMPLE 55***4-[3-hydroxy-3-(3-tert-butyl-4-héxyloxyphényl)-1-propynyl]benzoate de méthyle***

a) 3-tert-butyl-4-héxyloxybromobenzène.

De manière analogue à l'exemple 46(b) par réaction de 4,58 g (0,02 mole) de 3-tert-butyl-4-hydroxybromobenzène avec 3,3 ml (0,022 mole) de 1-iodohexane, on obtient 6 g (97%) de 3-tert-butyl-4-héxyloxybromobenzène sous forme d'une huile incolore.

(b) 3-tert-butyl-4-héxyloxybenzaldéhyde.

De manière analogue à l'exemple 11(a) à partir de 5,9 g (18,8 mmoles) de 3-tert-butyl-4-héxyloxybromobenzène, on obtient 4,9 g (100%) de l'aldéhyde attendu sous forme d'une huile légèrement jaune.

(c) α-Triméthylsilyléthynyl-(3-tert-butyl-4-héxyloxybenzène)méthanol.

De manière analogue à l'exemple 11(b) par réaction de 4,8 g (18,3 mmoles) de 3-tert-butyl-4-héxyloxybenzaldéhyde avec un équivalent de triméthylsilylacétylénure de lithium, on obtient 6,6 g (100%) d'alcool attendu sous forme d'une huile incolore.

(d) α-éthynyl-(3-tert-butyl-4-héxyloxybenzène)méthanol.

De manière analogue à l'exemple 11(c) à partir de 6,6 g (18,3 mmoles) d'α-Triméthylsilyléthynyl-(3-tert-butyl-4-héxyloxybenzène)méthanol, on obtient après chromatographie sur colonne de silice élué avec un mélange de dichlorométhane et d'heptane (60/40) 4,3 g (81%) d'α-éthynyl-(3-tert-butyl-4-héxyloxybenzène)méthanol sous forme d'une huile jaune.

(e) 4-[3-hydroxy-3-(3-tert-butyl-4-héxyloxyphényl)-1-propynyl]benzoate de méthyle.

D manière analogu à l'exemple 11(d) par réaction de 3,8 g (13,2 mmoles) d' α -éthynyl-(3-tert-butyl-4-héxyloxybenzène)méthanol av c 3,7 g (13,7 mmoles) d 2-hydroxy-4-iodobenzoat de méthyle, on obtient 4 g (69%) de 4-[3-hydroxy-3-(3-tert-butyl-4-héxyloxyphényl)-1-propynyl]benzoate de méthyl sous form d'une huile marron foncé.

5

EXEMPLE 56

Dans cet exemple, on a illustré diverses formulations concrètes à base des composés selon l'invention.

10 **A- VOIE ORALE**

(a) Comprimé de 0,2 g

- Composé préparé à l'exemple 7 0,001 g
- Amidon 0,114 g
- Phosphate bicalcique 0,020 g
- Silice 0,020 g
- Lactose 0,030 g
- Talc 0,010 g
- Stéarate de magnésium 0,005 g

15

20

(b) Suspension buvable en ampoules de 5 ml

- Composé préparé à l'exemple 3 0,001 g
- Glycérine 0,500 g
- Sorbitol à 70% 0,500 g
- Saccharinate de sodium 0,010 g
- Parahydroxybenzoate de méthyle 0,040 g
- Arôme qs
- Eau purifiée qsp 5 ml

25

(c) Comprimé de 0,8 g

- Composé de l'exemple 6 0,500 g
- Amidon prégélatinisé 0,100 g
- Cellulose microcristalline 0,115 g
- Lactose 0,075 g
- Stéarate de magnésium 0,010 g

30

(d) Suspension buvable en ampoules de 10 ml

- Composé de l'exemple 2 0,200 g
- Glycérine 1,000g
- Sorbitol à 70% 1,000g
- Saccharinate de sodium 0,010 g
- Parahydroxybenzoate de méthyle 0,080 g
- Arôme qs
- Eau purifiée qsp 10 ml

35

40

B- VOIE TOPIQUE

(a) Onguent

- Composé de l'exemple 9 0,020 g
- Myristate d'isopropyle 81,700 g
- Huile de vaseline fluide 9,100 g
- Silice ("Aérosil 200" vendue par DEGUSSA) 9,180 g

45

50

(b) Onguent

- Composé de l'exemple 10 0,300 g
- Vaseline blanche codex 100 g

(c) Crème Eau-dans-Huile non ionique

- Acide 2-hydroxy-4-[3-hydroxy-3-(3-tert-butyl-4-hydroxyphényl)]-1-propynylbenzoïque 0,100 g
- Mélange d'alcools de lanoline émulsifs, de cires et d'huiles ("Eucerine anhydre" vendu par BDF) 39,900 g
- Parahydroxybenzoate de méthyle 0,075 g

55

- Parahydroxybenzoat d propyle 0,075 g
- Eau déminéralisée stéril qsp 100 g

(d) Lotion

- Composé d l'exemple 8 0,100 g
- Polyéthylène glycol (PEG 400) 69,900 g
- Ethanol à 95% 30,000 g

(e) Onguent hydrophobe

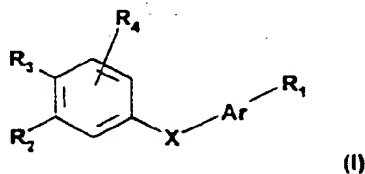
- Composé de l'exemple 7 0,300 g
- Mirystate d'isopropyle 36,400 g
- Huile de silicone ("Rhodorsil 47 V 300" vendu par RHONE-POULENC) 36,400 g
- Cire d'abeille 13,600 g
- Huile de silicone ("Abil 300.000 cst" vendu par GOLDSCHMIDT) 100g

(f) Crème Huile-dans-Eau non ionique

- Composé de l'exemple 3 1,000 g
- Alcool cétylique 4,000 g
- Monostéarate de glycérole 2,500 g
- Stéarate de PEG 50 2,500 g
- Beurre de karité 9,200 g
- Propylène glycol 2,000 g
- Parahydroxybenzoate de méthyle 0,075 g
- Parahydroxybenzoate de propyle 0,075 g
- Eau déminéralisée stérile 100 g

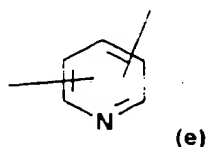
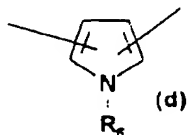
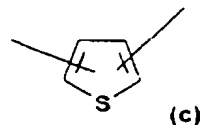
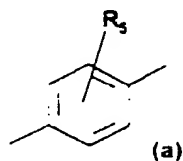
25 **Revendications**

1- Composés propynyl bi-aromatiques, caractérisés par le fait qu'ils répondent à la formule générale (I) suivante :



40 dans laquelle :

* Ar représente un radical choisi parmi les radicaux de formules (a)-(e) suivantes



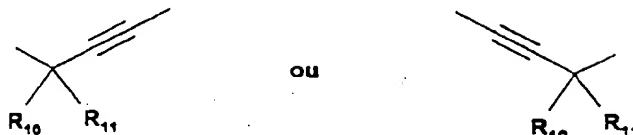
R_5 et R_6 ayant la signification donnée ci-après,

* R_1 représente :

- (i) un atome d'hydrogène
- (ii) un radical $-CH_3$
- (iii) un radical $-CH_2-O-R_6$
- (iv) un radical $-O-R_6$
- (v) un radical $-CO-R_7$,
- (vi) un radical $-S(O)_t R_9$

R_6 , R_7 , R_9 et t ayant la signification donnée ci-après,

* X représente un radical de formule :



R_{10} et R_{11} ayant la signification donnée ci-après,

* R_2 et R_3 représentent un atome d'hydrogène, un radical alkyle linéaire ou ramifié ayant de 1 à 20 atomes de carbone, un radical $-OR_6$ ou un radical $-SR_6$, R_6 ayant la signification donnée ci-après, étant entendu que R_2 et R_3 , pris ensemble, peuvent former avec le cycle aromatique adjacent un cycle à 5 ou 6 chaînons éventuellement substitué par des groupes méthyle et/ou éventuellement interrompu par un atome d'oxygène ou de soufre,

* R_4 représente un atome d'hydrogène, un atome d'halogène, un radical alkyle inférieur ou un radical $-OR_6$, R_6 ayant la signification donnée ci-après,

étant entendu que dans tout ce qui précède :

- R_5 a la même signification que R_4 ,
- R_6 représente un atome d'hydrogène, un radical alkyle inférieur ou un radical $-CO-R_9$, R_9 ayant la signification donnée ci-après,
- R_7 représente :
 - (a) un atome d'hydrogène
 - (b) un radical alkyle inférieur
 - (c) un radical de formule :



R' et R'' ayant la signification donnée ci-après,

(d) un radical $-OR_6$, R_6 ayant la signification donnée ci-après,

- R_6 représente un atome d'hydrogène, un radical alkyle linéaire ou ramifié ayant de 1 à 20 atomes de carbone, un radical alkényle, un radical mono ou polyhydroxyalkyle, un radical aryle ou aralkyle éventuellement substitué ou un reste de sucre ou un reste d'acide aminé ou de peptide,
- R_9 représente un radical alkyle inférieur,
- R_{10} représente un atome d'hydrogène, un radical alkyle inférieur ou un radical $-OR_6$,
- R_{11} représente un radical $-OR_6$,
- R' et R'' représentent un atome d'hydrogène, un radical alkyle inférieur, un radical mono ou polyhydroxyalkyle, un radical aryle éventuellement substitué ou un reste d'acide aminé ou de peptide ou de sucre ou encore, pris ensemble, forment un hétérocycle,
- t est un nombre entier égal à 0, 1 ou 2,
- les radicaux R_{10} et R_{11} ci-dessus, pris ensemble, peuvent former un radical oxo unique de formule $=O$, ainsi que leurs sels, et leurs isomères optiques et géométriques.

2- Composés selon la revendication 1, caractérisés en ce qu'ils se présentent sous forme de sels d'un métal alcalin ou alcalino-terreux, ou encore de zinc ou d'une amine organique.

3- Composés selon l'une des revendications 1 ou 2, caractérisés en ce que les radicaux alkyles inférieurs sont choisis dans le groupement constitué par les radicaux méthyle, éthyle, isopropyle, butyle, tertio-butyle et hexyle.

4- Composés selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisés en ce que les radicaux alkyles linéaires ou ramifiés ayant de 1 à 15 atomes de carbone sont choisis dans le groupe constitué par les radicaux méthyle, éthyle, propyl, 2-éthyl-hexyle, octyle, dodécyl, hexadécyle et octadécyl.

5 5- Composés selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisés en ce que les radicaux monohydroxyalkyles sont choisis dans le groupe constitué par les radicaux 2-hydroxyéthyl, 2-hydroxypropyl ou 3-hydroxypropyle.

6- Composés selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisés en ce que les radicaux polyhydroxyalkyles sont choisis dans le groupe constitué par les radicaux 2,3-dihydroxypropyle, 2,3,4-trihydroxybutyle, 2,3,4,5-tétrahydroxypentyle ou le reste du pentaérythritol.

10 7- Composés selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisés en ce que le radical aryle est un radical phényle éventuellement substitué par au moins un atome d'halogène, un hydroxyle ou une fonction nitro.

8- Composés selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisés en ce que les radicaux aralkyles sont choisis dans le groupe constitué par les radicaux benzyle ou phénéthyle éventuellement substitués par au moins un atome d'halogène, un hydroxyle ou une fonction nitro.

9- Composés selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisés en ce que les radicaux alkényles sont choisis dans le groupe constitué par les radicaux contenant de 1 à 5 atomes de carbone et présentant une ou plusieurs insaturations éthyléniques, en particulier le radical allyle.

20 10- Composés selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisés en ce que les restes de sucre sont choisis dans le groupe constitué par les restes de glucose, de galactose, de mannose ou d'acide glucuronique.

11- Composés selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisés en ce que les restes d'acide aminé sont choisis dans le groupe constitué par les restes dérivant de la lysine, de la glycine ou de l'acide aspartique.

25 12- Composés selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisés en ce que les restes de peptides sont choisis dans le groupe constitué par les restes de dipeptides ou de tripeptides.

13- Composés selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisés en ce que les radicaux hétérocycliques sont choisis dans le groupe constitué par les radicaux pipéridino, morpholino, pyrrolidino ou pipérazino, éventuellement substitués en position 4 par un radical alkyle en C₁-C₈ ou mono ou polyhydroxyalkyle.

14- Composés selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisés en ce que les atomes d'halogènes sont choisis dans le groupe constitué par le fluor, le chlore et le brome.

15- Composés selon la revendication 1, caractérisés par le fait qu'ils sont pris dans le groupe constitué par :

- 35 - 4-[3-oxo-3-(5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtyl)-1-propynyl]benzoate de méthyle
- 4-[3-hydroxy-3-(5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtyl)-1-propynyl]benzoate de méthyle
- Acide 4-[3-hydroxy-3-(5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtyl)-1-propynyl]benzoïque
- Acide 4-[3-oxo-3-(5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtyl)-1-propynyl]benzoïque
- Acide 2-hydroxy-4-[3-oxo-3-(5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtyl)-1-propynyl]benzoïque
- 40 - 2-hydroxy-4-[3-hydroxy-3-(5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtyl)-1-propynyl]benzoate de méthyle
- Acide 2-hydroxy-4-[3-hydroxy-3-(5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtyl)-1-propynyl]benzoïque
- Acide 2-hydroxy-4-[3-oxo-3-(3-tert-butyl-4-méthoxyphényl)-1-propynyl]benzoïque
- Acide 4-[1-oxo-3-(5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtyl)-2-propynyl]benzoïque
- Acide 4-[1-hydroxy-3-(5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtyl)-2-propynyl]benzoïque
- 45 - 2-hydroxy-4-[3-hydroxy-3-(4,4-diméthylthiochroman-6-yl)-1-propynyl]benzoate de méthyle
- Acide 2-hydroxy-4-[3-oxo-3-(4,4-diméthylthiochroman-6-yl)-1-propynyl]benzoïque
- Acide 4-[3-hydroxy-3-(3-tert-butyl-4-méthoxyphényl)-1-propynyl]benzoïque
- N-méthyl-4-[3-hydroxy-3-(5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtyl)-1-propynyl]-2-pyrrole carboxylate de méthyle
- 50 - Acide N-méthyl-4-[3-hydroxy-3-(5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtyl)-1-propynyl]-2-pyrrole carboxylique
- 4-[3-hydroxy-3-(5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtyl)-1-propynyl]-2-pyrrole carboxylate de méthyle
- 2-hydroxy-4-[3-hydroxy-3-(4,4-diméthylthiochroman-7-yl)-1-propynyl]benzoate de méthyle
- 55 - Acide 4-[1-hydroxy-3-(4,4-diméthylthiochroman-6-yl)-2-propynyl]benzoïque
- Acide 2-hydroxy-4-[3-hydroxy-3-(4,4-diméthylthiochroman-6-yl)-1-propynyl]benzoïque
- Acide 2-hydroxy-4-[3-hydroxy-3-(4,4-diméthylthiochroman-7-yl)-1-propynyl]benzoïque
- Isomère (+) du 4-[3-hydroxy-3-(5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtyl)-1-propynyl]benzoate

- de méthyle
- Isomère (-) de l'acide 4-[3-hydroxy-3-(5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtyl)-1-propynyl]benzoïque
 - Isomère (+) du 2-hydroxy-4-[3-hydroxy-3-(5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtyl)-1-propynyl]benzoate de méthyle
 - Isomère (-) de l'acide 2-hydroxy-4-[3-hydroxy-3-(5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtyl)-1-propynyl]benzoïque
 - Isomère (-) du 4-[3-hydroxy-3-(5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtyl)-1-propynyl]benzoate de méthyle
 - Isomère (-) du 2-hydroxy-4-[3-hydroxy-3-(5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtyl)-1-propynyl]benzoate de méthyle
 - Isomère (+) de l'acide 4-[3-hydroxy-3-(5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtyl)-1-propynyl]benzoïque
 - Isomère (+) de l'acide 2-hydroxy-4-[3-hydroxy-3-(5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtyl)-1-propynyl]benzoïque
 - 2-hydroxy-4-[3-hydroxy-3-méthyl-3-(5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtyl)-1-propynyl]benzoate de méthyle
 - Acide 2-hydroxy-4-[3-hydroxy-3-méthyl-3-(5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtyl)-1-propynyl]benzoïque
 - Acide 2-méthoxy-4-[3-hydroxy-3-(5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtyl)-1-propynyl]benzoïque
 - 4-[3-hydroxy-3-(5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtyl)-1-propynyl]benzaldéhyde
 - Acétate de 4-[3-hydroxy-3-(5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtyl)-1-propynyl]benzyle
 - 4-[3-hydroxy-3-(5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtyl)-1-propynyl]benzeneméthanol
 - 4-[3-hydroxy-3-(5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtyl)-1-propynyl]toluène
 - Acétate de 4-[3-hydroxy-3-(5,6,7,8-tétrahydro-3,5,5,8,8-pentaméthyl-2-naphtyl)-1-propynyl]phényle
 - 4-[3-hydroxy-3-(5,6,7,8-tétrahydro-3,5,5,8,8-pentaméthyl-2-naphtyl)-1-propynyl]phénol
 - 4-[3-hydroxy-3-(5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtyl)-1-propynyl]phénylsulfoniméthane
 - 4-[3-hydroxy-3-(5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtyl)-1-propynyl]phénylsulfonylméthane
 - N-éthyl-4-[3-hydroxy-3-(5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtyl)-1-propynyl]benzamide
 - N,N'-diéthyl-4-[3-hydroxy-3-(5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtyl)-1-propynyl]benzamide
 - Morpholide de l'acide 4-[3-hydroxy-3-(5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtyl)-1-propynyl]benzoïque
 - 5-[3-hydroxy-3-(5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtyl)-1-propynyl]2-thiophénecarboxylate de méthyle
 - 2-hydroxy-4-[3-hydroxy-3-(5,6,7,8-tétrahydro-3,5,5,8,8-pentaméthyl-2-naphtyl)-1-propynyl]benzoate de méthyle
 - Acide 2-hydroxy-4-[3-hydroxy-3-(5,6,7,8-tétrahydro-3,5,5,8,8-pentaméthyl-2-naphtyl)-1-propynyl]benzoïque
 - 2-hydroxy-4-[3-hydroxy-3-(3-méthoxy-5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtyl)-1-propynyl]benzoate de méthyle
 - Acide 2-hydroxy-4-[3-hydroxy-3-(3-méthoxy-5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtyl)-1-propynyl]benzoïque
 - Acide 4-[3-hydroxy-3-(4,4-diméthylthiochroman-6-yl)-1-propynyl]benzoïque
 - Acide 4-[3-hydroxy-3-(4,4-diméthylthiochroman-7-yl)-1-propynyl]benzoïque
 - 3-méthyl-4-[3-hydroxy-3-(5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtyl)-1-propynyl]benzoate de méthyle
 - Acide 3-méthyl-4-[3-hydroxy-3-(5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtyl)-1-propynyl]benzoïque
 - Acide 2-chloro-4-[3-hydroxy-3-(5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtyl)-1-propynyl]benzoïque
 - Acide 2-acétoxy-4-[3-acétoxy-3-(5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtyl)-1-propynyl]benzoïque
 - 4-[3-hydroxy-3-(3-tert-butyl-4-propyloxyphényl)-1-propynyl]benzoate de méthyle
 - 4-[3-hydroxy-3-(3-tert-butyl-4-héxyloxyphényl)-1-propynyl]benzoate de méthyle
- 16- Composés selon la revendication 1, caractérisés en ce que R₅ représente le groupement -OH, R₇ représente un radical OR₈, et R₁₁ représente un radical -OR₈, R₈ et R₁₁ ayant la signification donnée ci-dessus.
- 17- Composés selon l'une quelconque des revendications précédentes pour une utilisation comme médicament.
- 18- Composés selon la revendication 17 pour une utilisation comme médicament destiné au traitement des affections dermatologiques, rhumatismales, respiratoires, cardiovasculaires et ophtalmologiques.
- 19- Utilisation de l'un au moins des composés définis aux revendications 1 à 16 pour la fabrication d'un

médicament destiné au traitement des affections dermatologiques, rhumatismales, respiratoires, cardiovasculaires et ophtalmologiques.

20- Composition pharmaceutique, caractérisée par le fait qu'elle comprend, dans un support pharmaceutiquement acceptable, au moins un des composés tels que définis à l'une quelconque des revendications 1 à 16.

21- Composition selon la revendication 20, caractérisée en ce que la concentration en composé(s) selon l'une des revendications 1 à 16 est comprise entre 0,001 % et 5 % en poids par rapport à l'ensemble de la composition.

22- Composition cosmétique, caractérisée par le fait qu'elle comprend, dans un support cosmétiquement acceptable, au moins un des composés tels que définis à l'une quelconque des revendications 1 à 16.

23- Composition selon la revendication 22, caractérisée en ce que la concentration en composé(s) selon l'une des revendications 1 à 16 est comprise entre 0,001 % et 3 % en poids par rapport à l'ensemble de la composition.

24- Utilisation d'une composition cosmétique telle que définie à l'une des revendications 22 ou 23 pour l'hygiène corporelle ou capillaire.

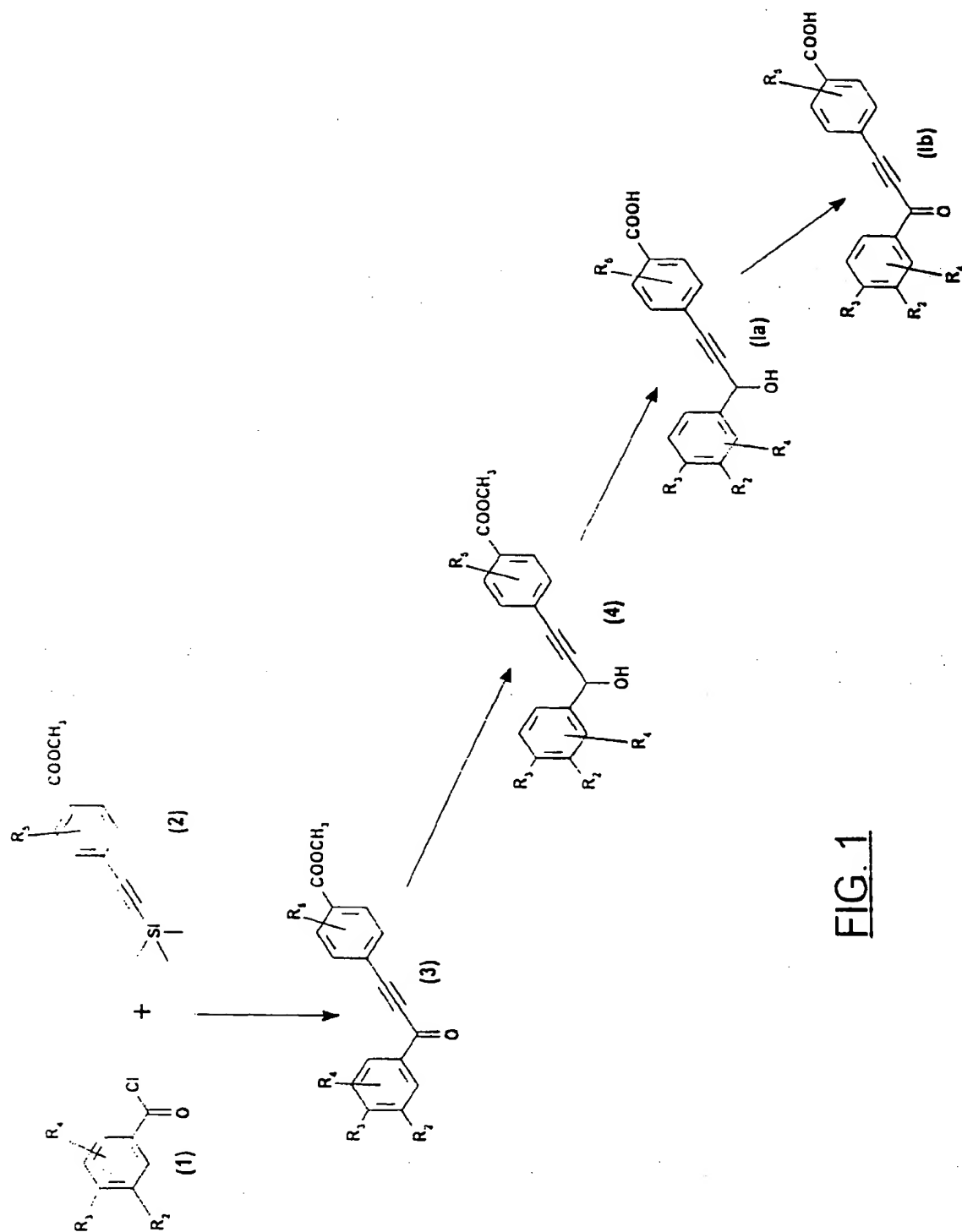


FIG. 1

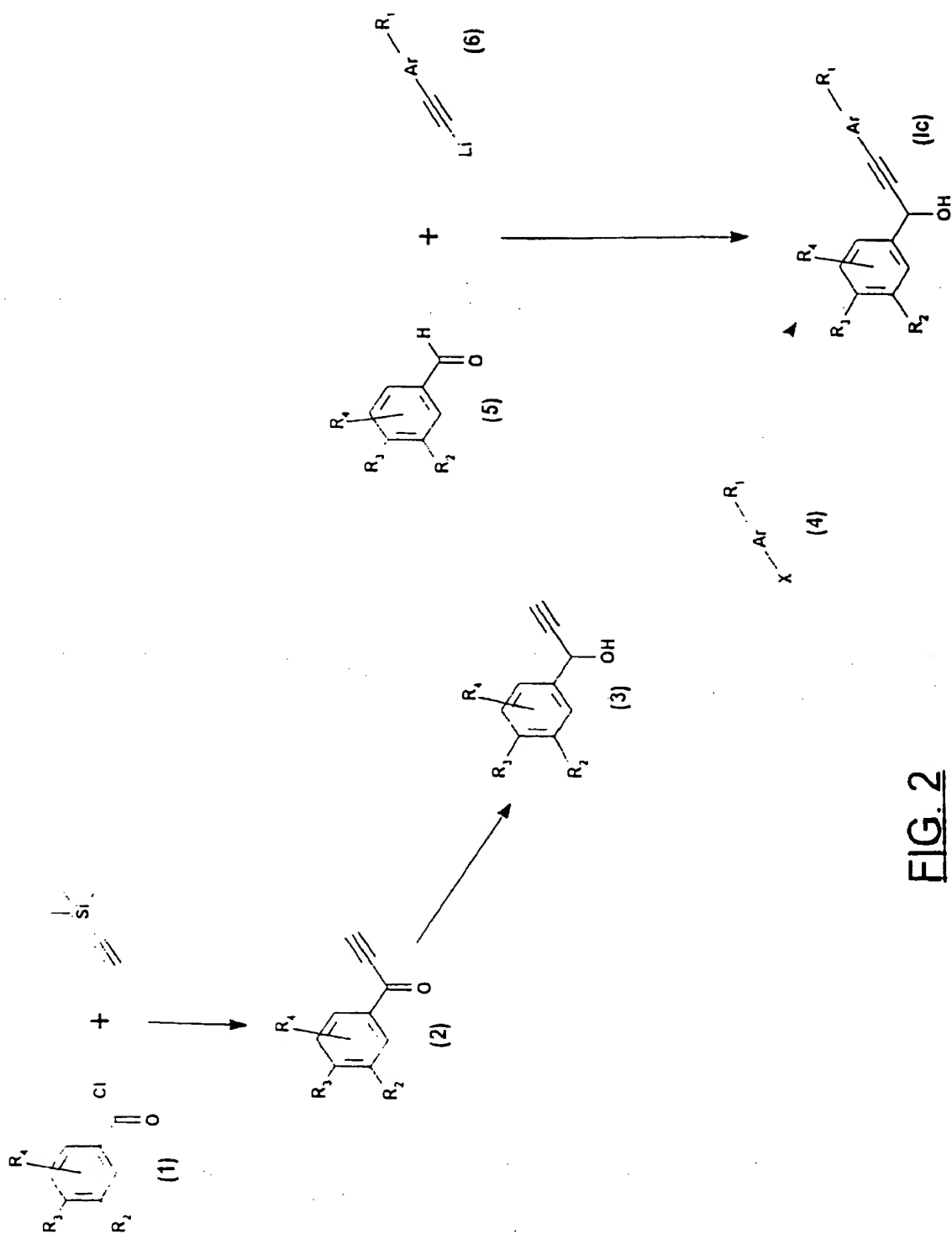


FIG. 2

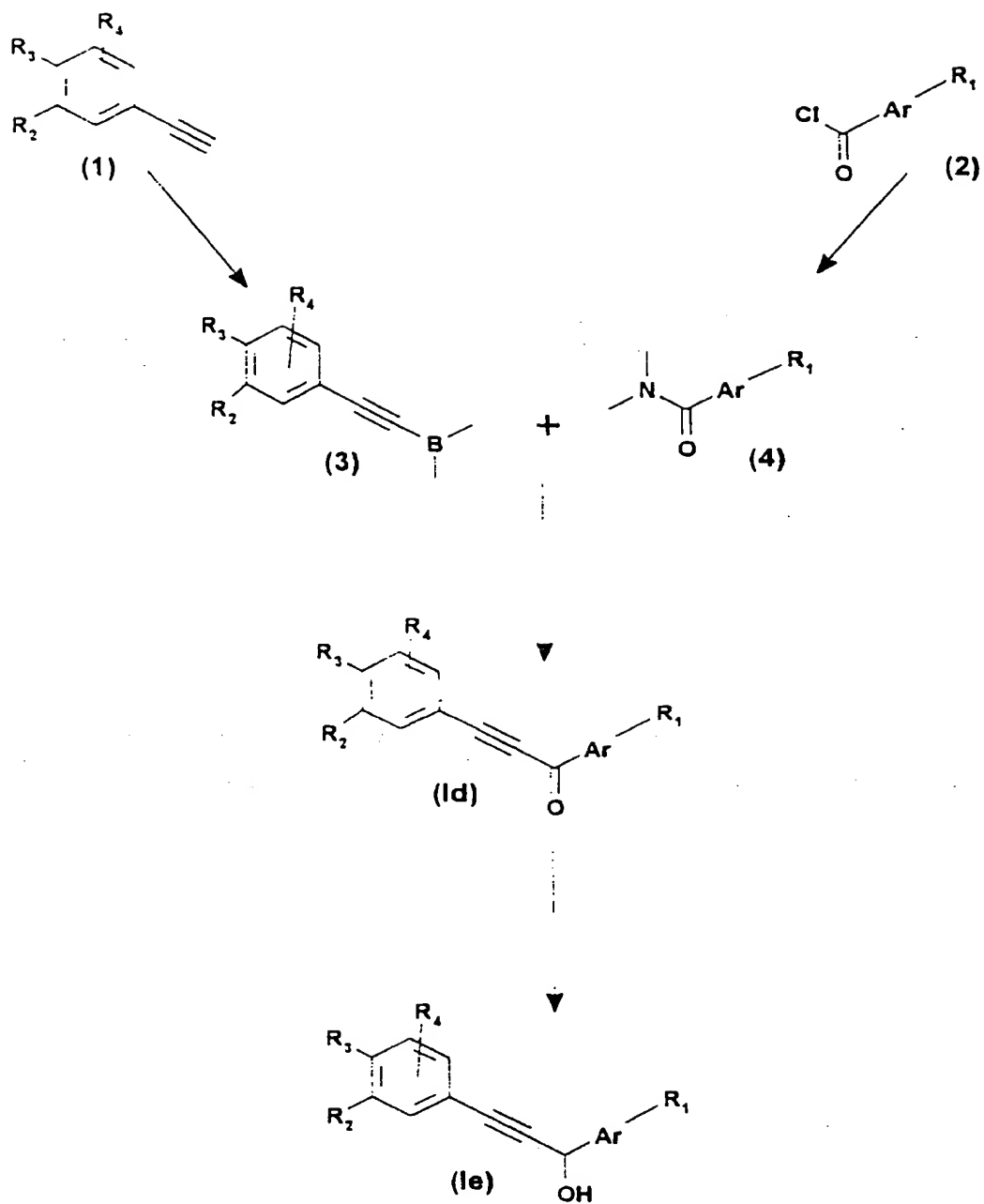


FIG. 3



Office européen
des brevets

RAPPORT DE RECHERCHE EUROPEENNE

Numero de la demande
EP 94 40 2552

DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS			
Catégorie	Citation du document avec indication, en cas de besoin, des parties pertinentes	Revendication concernée	CLASSEMENT DE LA DEMANDE (Int.CL6)
X	EP-A-0 401 517 (CAMILLO CORVI S.P.A.) 12 Décembre 1990 * abrégé; revendications *	1,17-24	C07C65/19 C07C65/38 C07C65/40 C07C313/04 C07C317/22 C07C235/46 C07C65/28 C07C69/88 C07C69/78 C07C69/90 C07C69/92 C07D335/06 C07D333/38 C07D207/40
X	EP-A-0 476 645 (MERRELL DOW PHARMACEUTICALS INC.) 25 Mars 1992 * page 13, ligne 16 - ligne 21; revendications *	1	
X	EP-A-0 476 658 (MERRELL DOW PHARMACEUTICALS INC.) 25 Mars 1992 * revendications; exemple 5 *	1	
A	EP-A-0 514 264 (CIRD GALDERMA) 19 Novembre 1992 * le document en entier *	1-24	
A	WO-A-92 20643 (CIRD GALDERMA) 26 Novembre 1992 * le document en entier *	1-24	
A	EP-A-0 170 105 (SUMITOMO PHARMACEUTICALS CO. LTD.) 5 Février 1986 * page 2, ligne 8 - page 7, ligne 9; revendications *	1-24	DOMAINES TECHNIQUES RECHERCHES (Int.CL6) C07C C07D
Le présent rapport a été établi pour toutes les revendications			
Lieu de la recherche LA HAYE		Date d'achèvement de la recherche 31 Janvier 1995	Examineur Paisdor, B
<p>CATEGORIE DES DOCUMENTS CITES</p> <p>X : particulièrement pertinent à lui seul Y : particulièrement pertinent en combinaison avec un autre document de la même catégorie A : arrière-plan technologique O : divulgation non-écrite P : document intercalaire</p> <p>T : théorie ou principe à la base de l'invention E : document de brevet antérieur, mais publié à la date de dépôt ou après cette date D : cité dans la demande L : cité pour d'autres raisons & : membre de la même famille, document correspondant</p>			

EPO FORM 1503 03.82 (P04.000)